

## 小児用肺動脈代用弁の血行力学的評価法の構築

著者	坪子 侑佑
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第17112号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00096757">http://hdl.handle.net/10097/00096757</a>

東北大学大学院医工学研究科

# 博 士 論 文

博士（医工学）

小児用肺動脈代用弁の血行力学的評価法の  
構築

坪 子 侑 佑

2016年3月



# 論文要旨

先天性心疾患に対する外科治療の著しい進歩により，近年では救命に主眼をおいた治療から，患者の QOL（Quality of Life；生活の質）向上を目標とした治療へと治療法が変化してきているが，手術手技のみでなく治療に使用されるデバイスの改良を行うことで，より優れた QOL 向上が期待できる．先天性心疾患の治療成績が向上するにつれ，術後遠隔期における右室機能が注目されるようになり，右心系に対しての弁置換術の成績が広く検討されるようになった．先天性心疾患では上下大静脈，肺動脈および右室流出路の奇形が数多く認められるが，肺動脈狭窄または肺動脈閉鎖を伴う心室中隔欠損症，Fallot 四徴症などの肺血流低下型心疾患では肺動脈主幹部および左右肺動脈から肺内肺動脈にいたるまで血管の低形成を認める．また肺動脈閉鎖を伴う心室中隔欠損の一部では肺動脈自体が欠損している場合がある．いずれの場合でも安定した肺血流を維持することができずに低肺血流による低酸素血症を呈する場合がある．これら疾患に対する外科的な修復としては，低形成肺動脈の拡大形成による安定した血流路作成，また右室 - 肺動脈の連続性を再構築する右室流出路再建が行われる．近年，生体大動脈あるいは肺動脈基部の Valsalva 洞形状を模した構造（bulging sinus）を有するハンドメイド ePTFE 製 3 弁付導管による右室流出路再建の循環制御法が提案されている．ePTFE はフッ素樹脂の一つであり，三次元マトリックス構造により耐久性に優れ，多孔質構造が細胞浸透を妨げるため内膜増生がなく，石灰化を回避し，組織癒着性がないことで知られている．bulging sinus は ePTFE 弁葉部周辺の管壁に陰圧加工によって作成される膨らみである．生体大動脈あるいは肺動脈起始部にある Valsalva 洞の形状を模しており，心室収縮期に弁尖と Valsalva 洞の間に生じる渦



流によって弁葉開放時の動脈壁との接触を防ぎ、収縮末期には弁閉鎖による弁尖へのストレスを分散させる働きを持たせる目的で作成されている。短期－中期成績が良好な ePTFE 弁だが、これまでその性能評価が十分になされていなかった。本研究では、小児先天性心疾患における右室流出路再建に用いられる bulging sinus 構造を有するハンドメイド高分子製弁付導管の形状最適化を目的として、工学的非臨床評価手法によって設計要素と弁機能との相互関係を定量化し、臨床現場への形状改良提案のフィードバックを試みた。上記のごとく、第 1 章では本研究の背景、目的について述べた。

第 2 章では、右心系小児用心臓代用弁の血行動態評価のための模擬循環回路を構築し、さらに右心房の機能を考慮して新たに空気圧駆動型右心房モデルを新たに開発し、生体右房・右室の力学的相互作用を再現することを目的とした。回路は空気圧駆動式右心室ポンプ、弁接続チャンバ、弁挙動観測用可視化ポート、肺動脈および末梢肺動脈抵抗、静脈リザーバタンクからなる一巡回路となる。上記の従来モデルに加え、空気圧駆動式右心房および右室流入部位の三尖弁の開発、右室モデル拡張期陰圧の低減のための大気開放用電磁弁の装着を行い、試験弁の高度な評価のためのシミュレータ改良を試みた。作動流体には常温水道水を用い、モデル特性評価のため、弁接続部には臨床規格の機械式二葉弁および人工血管を回路に接続し、圧力トランスデューサによって弁前後圧、電磁血流計によって肺動脈部流量をそれぞれ測定した。心房収縮によって右室拍出量が約 10%増加した。拡張末期の三尖弁部流入に関して、右房モデル非収縮時では急激な弁の開閉の影響による急速流入が観測されたが、右房収縮時において流入流速の緩和が確認された。また、血行動態波形に関しても、心房収縮による拡張末期の右室圧上昇が見られ、右心室ポンプ部の陰圧コントロールとあわせて収縮期末の圧変動を改善する結果が得られた。構築したシミュレータにおいて右房機能が肺循環に及ぼす影響を検討

し、高度な右心循環再現下に肺動脈代用弁評価を行えることを確認した。

第 3 章では、性能向上のため **bulging sinus** 形状に着目し作製した 3 種の改良 ePTFE 弁について弁の静圧負荷時の逆流特性を比較検討するため、新たに定圧負荷逆流試験装置を構築した。**Bulging sinus** の導管壁面からの深さに変化を与えた 3 種の ePTFE 弁付導管；**Straight conduit** (0 mm), **Shallow sinus** (3 mm), **Deep sinus** (5 mm) を作成し、漏れ試験によって **bulging sinus** 形状の逆流特性への影響を検討した。また、弁内圧変動時の導管壁面の動画撮影を行い、壁面変形の画像解析を試みた。**Deep sinus** を有することによって逆流量が増大しており、弁後流部側からの弁尖 **coaptation** 部観測では、内圧上昇に伴う弁輪拡大による弁葉接合不全が認められた。導管壁面変形の動画解析によって導管 **bulging sinus** 部が導管外部方向へ伸展される様子が確認されたが、画像解析で得られる情報からこれらの圧力-ひずみ関係を今後定量的に示すことで設計形状と逆流特性との関連を明らかにし得る可能性が示唆された。

第 4 章では、改良を行った小児右心模擬循環回路を用いて拍動流下での 3 種の ePTFE 弁の血行力学性能を取得した。小児右心相当の圧力・流量条件下において、**Deep bulging sinus** を導管にもたせることにより弁前後エネルギー損失が低減し、収縮期弁葉開口面積が増大した。**bulging sinus** の作製は陰圧加工によってなされるため、導管から **sinus** への接合部の材料 ePTFE は薄肉化する。**Bulging sinus** の大型化によって、弁内部の圧上昇に伴い薄肉化した導管が伸展を起こし弁接合不全による静的逆流量が増加したが、同弁の拍動下での血行力学特性は良好なものであり、**bulging sinus** による弁葉挙動促進効果と弁尖 **coaptation** にはトレードオフが存在することが示された。導管の過伸展を防ぐ工夫をすることで、**Deep bulging sinus** のもたらす良好な弁葉開放・閉鎖特性と、逆流特性の改善を両立させ、より小児右心循環に適応する ePTFE 製肺動脈代用弁の改良が行えると考えら

れる。

さらに、第 5 章では、血行力学的性能と導管設計指標との関連を定量的に説明するため、弁葉応答性に関してマス・ばね・ダンパからなる数理モデルの線形一次運動方程式で表現し、bulging sinus による血行力学性能の差異を 3 要素力学パラメータにより数値化することを試みた。成山羊から摘出した新鮮肺動脈弁、bulging sinus 付 ePTFE 弁、Straight conduit ePTFE 弁の 3 種の血行動態データを右心模擬循環回路にて取得し、模擬循環の圧力・流量データから弁の流路抵抗および弁葉開放抵抗が定量的に示され、設計形状の有効性をパラメトリックに示すことができた。3 種の弁の抵抗特性をそれぞれ慣性 ( $m$ )、粘性 ( $c$ )、弾性 ( $k$ ) パラメータで表現し、生体弁ではすべてのパラメータが低値を示したのに対し、Straight conduit では高値を示した。Bulging sinus 弁では 3 種のパラメータが生体弁と近値を示し、特に粘性項  $c$  について生体弁とほぼ同値を示した。つまり、弁葉応答について、流速変化に対する抵抗性が bulging sinus の存在によって改善される結果となった。MCK 要素からなる数理モデルを用い、弁前後圧較差と弁通過流量間の相互作用を定量的にモデル慣性・粘性・弾性項と関連付けることができた。弁葉形状や材質の違いによる力学パラメータの変化は ePTFE 弁設計改良の方向性を決定するのに有効な因子の一つとなりうる。

第 6 章では、本研究の総括を述べ、研究の臨床的・医工学的意義についてまとめた。本研究における実機流体シミュレーションの手法では、実験の再現性を鑑み作動流体に常温生理食塩水を用いたが、生体内を循環する血液は粘性流体であるため、粘性を考慮した血行動態評価および生体内での弁機能評価のための動物実験が今後必要である。また、モデル解析については一次の線形モデルを用いて弁葉挙動を表現したが、生体血管内では非線形な圧力－流量応答が起こっている。今後それらの非線形変化特性をさらに考慮する必要があると考えられたが、本研究に

よる包括的弁性能試験によって ePTFE 製肺動脈代用弁設計改良指標確立の可能性が示唆された。医工学的アプローチによる定量的な性能評価系の展開により，ハンドメイド ePTFE 弁付導管の均質的提供，医師の作製手技の許容範囲の決定，そして今後の設計形状改良に有用となる情報の提供によって小児先天性心疾患での右室流出路再建治療への貢献が期待される。



# 目次

第 1 章 序章	- 1 -
1.1 研究背景	- 3 -
1.1.1 先天性心疾患の形態と機能	- 3 -
1.1.2 先天性心疾患の治療戦略と問題	- 5 -
1.1.3 右室流出路再建とその目的	- 8 -
1.1.4 右室流出路再建の適応	- 9 -
1.1.5 右室流出路再建に使用される材料	- 11 -
1.1.6 bulging sinus を有する小児用 ePTFE 製肺動脈弁付導管	- 14 -
1.1.7 模擬循環回路による心臓代弁機能評価	- 17 -
1.1.8 医工学的手法による右心系血液循環シミュレーション	- 19 -
1.2 研究目的	- 20 -
1.3 本研究の社会的意義と医工学研究における位置づけ	- 21 -
1.4 本論文の構成	- 22 -
第 2 章 肺動脈弁機能の評価のための右心系血液循環シミュレー タ構築	- 25 -
2.1 目的	- 26 -
2.2 方法	- 26 -
2.2.1 生体血液循環系の構成と医工学的血液循環モデリング	- 26 -
2.2.2 右心循環モデルシミュレータ設計指針と構造設計	- 30 -
2.2.3 空気圧駆動による右心房、右心室の制御系の構築	- 43 -
2.2.4 拍動実験	- 45 -
2.3 結果	- 47 -
2.3.1 右心房モデルを有する右心系血液循環シミュレータ構築	- 47 -
2.3.2 右房収縮による圧力流量特性比較	- 48 -
2.4 考察	- 52 -
2.4.1 右心系血液循環シミュレータ改良	- 52 -
2.4.2 右心房モデル駆動の圧力流量特性への影響	- 54 -
2.5 小括	- 55 -

### 第 3 章 導管 bulging sinus 形状評価のための定圧負荷逆流試験

.....	- 57 -
3.1 目的 .....	- 58 -
3.2 方法 .....	- 58 -
3.2.1 試験弁 .....	- 58 -
3.2.2 定圧負荷漏れ計測装置 .....	- 60 -
3.2.3 静圧負荷逆流試験 .....	- 61 -
3.2.4 導管変形解析 .....	- 62 -
3.3 結果 .....	- 63 -
3.3.1 定圧負荷下での逆流特性 .....	- 63 -
3.3.2 内圧上昇に伴う導管壁面変形 .....	- 66 -
3.4 考察 .....	- 66 -
3.4.1 bulging sinus 形状の逆流への影響 .....	- 66 -
3.4.2 導管形状変形解析 .....	- 67 -
3.5 小括 .....	- 68 -

### 第 4 章 小児右心循環模擬下での ePTFE 弁の血行力学性能評価

.....	- 69 -
4.1 目的 .....	- 70 -
4.2 方法 .....	- 70 -
4.2.1 右心模擬循環拍動試験 .....	- 70 -
4.2.2 血行力学特性評価 .....	- 71 -
4.3 結果 .....	- 73 -
4.3.1 血行力学的特性評価 .....	- 73 -
4.3.2 弁葉開口面積比較 .....	- 74 -
4.4 bulging sinus 形状の差異による血行力学性能についての考察 .....	- 75 -
4.5 小括 .....	- 76 -

## 第 5 章 弁力学応答の数理モデル..... - 77 -

5.1 目的 .....	- 78 -
5.2 方法 .....	- 78 -
5.2.1 右心循環血行動態データ取得 .....	- 79 -
5.2.2 逆解析による弁挙動力学モデルパラメータ推定 .....	- 82 -
5.2.3 MCK モデル .....	- 83 -
5.3 結果 .....	- 85 -
5.3.1 模擬循環回路内圧力流量波形，逆解析によるモデルパラメータ推定 .....	- 85 -
5.3.2 圧応答の順方向解析 .....	- 93 -
5.4 考察 .....	- 97 -
5.4.1 各種弁におけるモデルパラメータ比較 .....	- 97 -
5.4.2 MCK モデルの適切性 .....	- 98 -
5.5 小括 .....	- 100 -

## 第 6 章 総括..... - 103 -

6.1 本研究の成果 .....	- 104 -
6.2 本研究の成果がもたらす臨床的・医工学的意義 .....	- 106 -
6.3 今後の展望 .....	- 106 -

## 参考文献..... - 109 -

## 謝辞..... - 121 -

## 研究業績





# 第 1 章 序章

## 1.1 研究背景

1.1.1 先天性心疾患の形態と機能

1.1.2 先天性心疾患の治療戦略と問題

1.1.3 右室流出路再建とその目的

1.1.4 右室流出路再建の適応

1.1.5 右室流出路再建に使用される材料

1.1.6 bulging sinus を有する小児用 ePTFE 製肺動脈弁付導管

1.1.7 模擬循環回路による心臓代用弁機能評価

1.1.8 医工学的手法による右心系血液循環シミュレーション

## 1.2 研究目的

## 1.3 本研究の社会的意義と医工学研究における位置づけ

## 1.4 本論文の構成

本研究では、先天性心疾患治療に用いられる肺動脈代用弁の性能評価・設計改良のための非臨床評価系の構築を行った。まず従来までに構築された右心系血液循環シミュレータについて改良を行い、より高度に小児右心循環を再現する血行動態評価系開発を試みた。また、導管設計要素の一つである生体のバルサルバ洞様の **bulging sinus** 設計の改良のため、形状の異なる試作モデルを作製し、その静的逆流特性および導管内圧と形状変化の関連を評価した。また、改良した小児右心模擬循環回路において拍動下での弁葉の閉鎖特性、逆流低減効果を検討した。そして、弁葉応答に関する数値モデルを構築し、模擬循環での圧力流量応答から弁葉抵抗性を表現するモデルパラメータの推定法を提案し、導管設計指標とその血行力学的有効性を定量的に示しうる方法論の構築を試みた。すでに広く臨床使用されている **bulging sinus** を有する小児用 ePTFE 製肺動脈代用弁の形状改良のための医工学的手法による血行力学性能評価系が構築され、本研究の展開によって今後の右室流出路再建治療用心臓代用弁開発・改良の方向性を決定しうる定量的情報の臨床現場へのフィードバックが期待される。

先天性心疾患に対する外科治療の著しい進歩により、近年では救命に主眼をおいた治療から、患者の QOL (Quality of Life ; 生活の質) 向上を目標とした治療へと治療法が変化している。QOL 向上には、手術手技だけでなく治療に使用されるデバイスの改良も行うことで、より優れた QOL 向上が期待できる。本研究では、既に数多く臨床応用されている **bulging sinus** を有する ePTFE 製肺動脈代用弁の改良を目指し、各種評価系の改良と血行力学的性能評価に基づいた弁機能の非臨床評価法を構築した。

以下に、健常な循環系の解剖と生理、また先天性心疾患とされる循環の形態と機能についてまとめ、その治療法と、本研究で開発を進めるシミュレーションモデルによって改良設計が実現される肺動脈弁置換治療の現状をまとめる。

## 1.1 研究背景

### 1.1.1 先天性心疾患の形態と機能

近年、本邦においては少子高齢化が進行し、生まれてくる子供の数はおおむね減少の一途をたどっている。厚生労働省による人口動態統計の推計によれば、平成26年に生まれた子供の数はおよそ100万1,000人である[1]。しかしながら、出生新生児のすべてが健康な状態で生まれてくるわけではない。数%程度の割合で様々な先天的奇形を持ちながら生まれる新生児がいる。特に、先天性心疾患は、出生約100人につき1人の割合で発症する心臓発生・発達の異常であり、日本だけでも年間10,000人以上の子どもが心臓に何らかの障害を持って生まれてくる[2]。欧米諸国における先天性心血管疾患の頻度をみても、Gruber, Epsteinらの報告[3]によると、その発生頻度は100人に0.41-1.02人であり、人種間に明らかな差はないようである。先天性心疾患の循環状態は多種多様であり、病態も多岐にわたる。先天性心疾患では、出生早期に何らかの治療を施さなければ患者の生命にかかわることも少なくない。軽度の心奇形であれば、小児の成長・発達はほぼ正常である。しかし、チアノーゼ（低酸素症）を生じる心疾患では発達不全を起こす可能性があり、運動機能の遅延や制限によって社会性の未発達をきたす場合もある。

先天性心疾患で最も多いのは心室中隔欠損症（ventricular septal defect; VSD）であり、先天性心疾患の約半数を占める。VSDは、左右の心室を隔てる心室中隔に欠損口を認める疾患であり、軽度の中隔欠損の場合治療を必要とせず、50-60%以上が成長に伴い自然に閉鎖する。

また、複数の病態を有する複雑性心奇形では、代表的な疾患としてFallot四徴症や大血管転移症（transposition of the great arteries; TGA）などが挙げられる。Fallot四徴症は右室流出路狭窄（肺動脈弁狭窄、弁下狭窄）、心室中隔欠損、大動

脈騎乗，右室肥大を伴う疾患である（Fig. 1.2）[4]．大血管関連の形態は正常心とほぼ同等であるものの，右室流出路における肺動脈弁は多くの場合，二尖弁あるいは一尖弁であり弁葉挙動がきわめて限局しており，血流逆止弁としての機能が不全となっている．これらの病態のほか，肺動脈弁が閉塞した重症例や，主肺動脈における Valsalva 洞上部（sino-tubular junction; S-T junction）の著しい狭窄もしくは主肺動脈の低形成を合併することが多いとされている[4]．

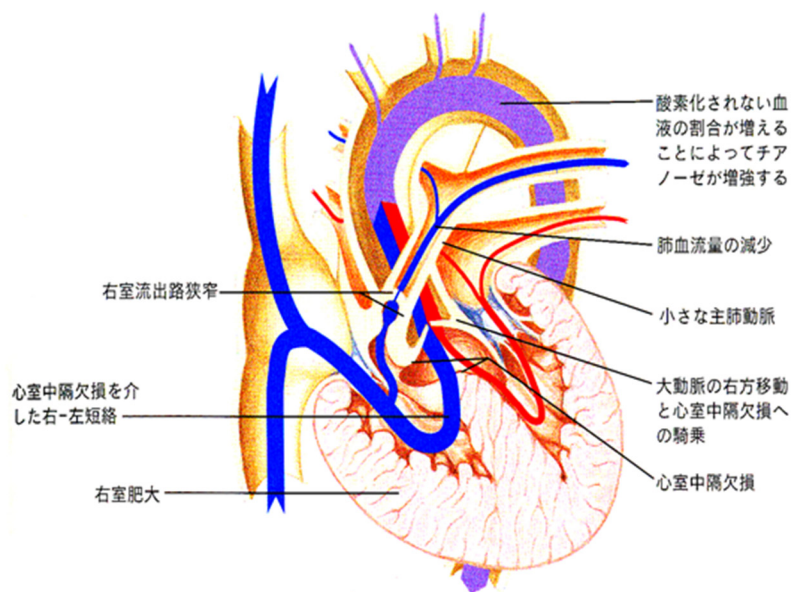


Fig. 1.2 Fallot 四徴症での血液循環（[4]から改変）

TGA は，心室と大血管の結合が不一致で，大動脈が解剖学的な右室位から，そして肺動脈が解剖学的左室からそれぞれ起始する疾患であり，VSD の有無と肺動脈弁狭窄（pulmonary stenosis; PS）の有無により 3 つの型に分類される（Fig. 1.3）[5]．

上記したどちらの疾患も右心の循環に障害をきたしており，外科的な右心の流路再建が必要となる．

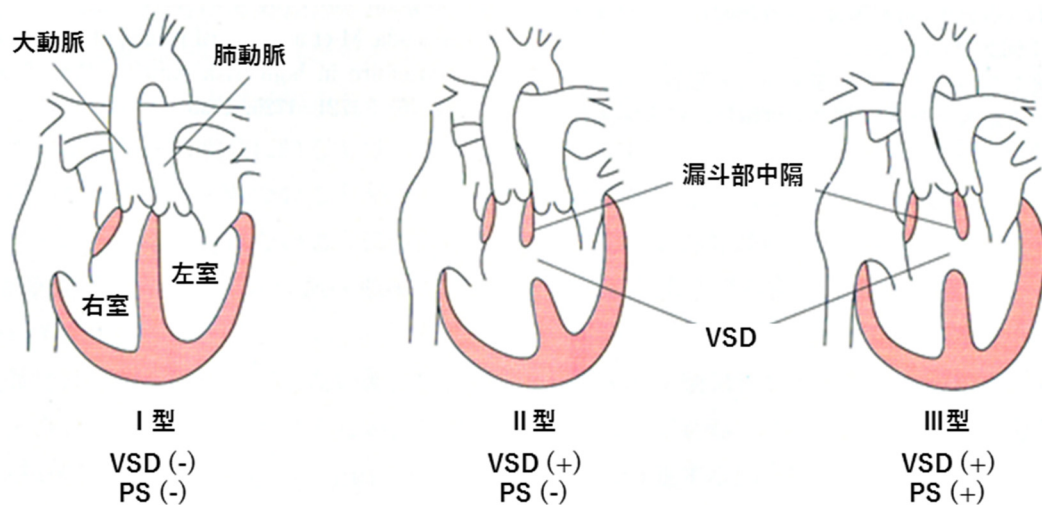


Fig. 1.3 大血管転位症の分類 ([5]より改変)

### 1.1.2 先天性心疾患の治療戦略と問題

心臓は、全身に血液を送り出すポンプとしての役割を持つ臓器であり、他の臓器の機能を維持するうえで密接に関わっている。したがって、心臓が機能不全に陥れば、それが全身へ及ぼす影響は致命的であり、先天性心奇形においても早急に何らかの治療を施す必要がある。

#### (1) 先天性心疾患治療の歴史と変遷

先天性心疾患の外科治療では、臓器器官の成長の段階を逸しないために、計画的かつ段階的な治療戦略が積極的に採用され、血液循環を正常化するため多くの工夫がなされる。小児における心疾患の原因としての先天性異常は多様であり、病態も多岐にわたるが、それらの根治を目的として、これまで多くの試みがなされてきた。日本循環器学会を中心としてまとめられた、先天性心疾患術後遠隔期の管理・侵襲的治療に関するガイドライン（2012年改訂版）[6]では、小児先天性心疾患への外科治療の変遷を以下のごとくまとめている。

“本邦における先天性心疾患に対する外科手術は、1951年の動脈管開存結紮術の成功例に始まる。その5年後の1956年には、人工心肺によるFallot四徴症心内修復術の成功例が得られ、以来半世紀以上が経過している。この間、絶えず各疾患における術式の開発・改良が進行したことは言を俟たないが、時代とともに関連技術の進歩も進み、それらの結果、重症疾患や新生児・乳児期早期での手術の安全性が向上し、1990年代には手術時期の低年齢化と適応拡大が進んだ。また、1990年代後半からは、周辺組織の成長の可能性を考慮して自己組織を用いた再建手術[7-9]が導入されるようになり、複雑疾患に対する修復手術時期早期化も促進された。この手術適応の低年齢化や小切開による低侵襲手術の普及によって、術後患児の精神的負担も軽減された。2000年代に入ると先天性心疾患外科治療の体系化が進み、新生児手術成績は重症疾患も含めて大きく改善した[10,11]。この流れの中で先天性心疾患患者の生命予後は著しく向上し、現在までに累積した先天性心疾患患者は全国に40万人以上に上るとされる。この60余年の間、手術成績の向上に伴い、手術時期と術式選択の主眼は、救命という姑息的目的から、遠隔期におけるQOL向上という、より高い根治性獲得が重視されるようになり、時代の変化と共に手術の方法や考え方は変化してきた。それによって、初期の手術を受けた患者では、術前あるいは手術に直接起因した機能障害や、不完全な手術に関連した術後の形態・機能異常が少なくなかったが、最近の手術では多くの疾患において新生児期の姑息手術から根治手術の完結までの期間が短縮し、術後の心肺機能が著明に向上した[12].”しかしながら、先天性心疾患患者の多くが成人になるまで生存するようになり、身体的な問題のみではなく、社会生活上の問題、精神心理的な問題、妊娠・出産に関わる問題など様々な問題が生じるようになった。また、先天性心疾患では、段階的な手術による治療戦略が立てられ、小児期から成人期にわたり治療期間が続くことがしばしばあるが、その中で患児の社会性構築・社会復帰といった

課題も問題となりつつある。

## (2) 先天性心疾患の現状と治療選択

先天性心疾患の術後成績に関しては、疾患や術式の種類による違いのみでなく、手術時期、心肺補助手段、再建に用いた補填材料、使用した血液製剤の種類といった、時代の変遷に関連したさまざまな要因によって、心肺機能や関連臓器の術後障害の有無が大きく異なる。さらに、手術前に受けた説明の内容についても時代背景が関連するため、精神発達や社会性を含めた個々の患者の予後は、たとえ同じ疾患・術式であっても千差万別である[6]。日本胸部外科学会の報告によれば、2013年に国内で行われた先天性心疾患に対する開心術は 7,150 件であり、院内死亡率 2.2%であった。ここ 10 年で先天性心疾患の手術件数はほぼ一定(2006 年の 7,386 件が最大)であり、院内死亡率は 2003 年の 3.7%から徐々に減少している。内訳としては、心室中隔欠損が 1,321 件で最大だが、2003 年時の 71.7%まで減少している。これは近年の経カテーテル心房中隔欠損閉鎖術の発展が寄与するところが大きいと考えられる。心室中隔欠損を伴う大動脈弓離断(2003 年時 6.7%→2013 年時 4.9%)、完全型房室中隔欠損症(5.7-0.6%)、ファロー四徴症(2.6-1.4%)、心室中隔欠損を伴う/伴わない大血管転位(10.5-5.2%/7.5%-3.6%)、単心室症(7.1-5.7%)、左心低形成症候群(27.2-9.1%)といった複雑心奇形に対する院内死亡率はこの 10 年間で劇的に改善された。右心バイパス術(DSK 吻合術 77 例を除く両方向性グレン 356 例、TCPC 術を含むフォンタン術 450 例)は現在広く行われており、院内死亡率も許容しうる値である(2.0-1.6%)。ノーウッド 1 型術は 108 例行われ、院内死亡は比較的低数であった(18.5%) [13]。



### (3) 小児の弁手術適応時期

さまざまな人工弁、縫合糸や人工血管等の医用材料の開発、周術期管理や人工心肺技術の進歩により、従来では手術侵襲の大きさや手術手技の難易度から避けられる傾向にあった低年齢、低体重での複雑心奇形に対する根治術が可能となり、根治手術時期は学童期から乳幼児期へと早期化している。

しかし、手術適応時期の議論に対する結論は未だ得られていない。人工血管を用いての治療を要する疾患の場合、生涯にわたり再手術が必要とならない人工血管の径は 18 mm 以上と考えられており、経験的に 18 mm が挿入可能な体重は 10 kg 以上であると報告されている。そのため、可能であれば 2 歳以降まで待機するのがよいと考えられている[14]。また、患児がある程度以上まで成長してから手術を行うと循環状態の改善が行われても運動能力の向上は見られない。加えて、成長過程にある小児においては代謝が活発であるため、体内に埋め込まれた人工材料、人工臓器の石灰化が成人と比較して進行しやすい。さらに、循環系が未発達であるため人工弁や人工血管を移植した際に心負荷の影響を強く受け、摘出を含めた再手術を要する。生体弁においては、再移植を行った場合の生存率は、初回移植時の生存率と同程度である[15]。

### 1.1.3 右室流出路再建とその目的

先天性心疾患に対する治療成績が向上するにつれ、術後遠隔期の QOL の観点から右室機能が注目されるようになり、右心系に対しての弁置換術の成績がさかんに検討されるようになっている。

先天性心疾患では上下大静脈、肺動脈および右室流出路の奇形が数多く認められ、肺動脈狭窄または肺動脈閉鎖を伴う心室中隔欠損症、Fallot 四徴症などの肺

血流低下型心疾患では肺動脈主幹部および左右肺動脈から肺内肺動脈にいたるまで血管低形成を認める。また肺動脈閉鎖を伴う心室中隔欠損の一部では肺動脈自体が欠損し、肺血流は大動脈より起始する数本の主要体 - 肺動脈側副血行路により維持される場合がある。これらいずれの場合でも prostaglandin E1 投与により開存させた動脈管や主要体 - 肺動脈側副血行路のみが肺血流供給源となるが、安定した肺血流を維持することができずに低肺血流による低酸素血症を呈したり、反対に過大な肺血流によって部分的な肺高血圧を呈したりする場合がある。

これら疾患に対する外科的な修復としては、低形成肺動脈の拡大形成、側副血行路の統合化、安定した血流路作成、また右室 - 肺動脈の連続性を再構築する右室流出路再建が行われる。

#### 1.1.4 右室流出路再建の適応

右室流出路再建の対象は、代表的なものとして、肺動脈閉鎖症や総動脈幹症等の肺動脈弁欠如疾患群、Ross 手術を適応とする大動脈弁疾患群、さらには Fallot 四徴症での肺動脈閉鎖に代表される肺動脈狭窄・閉鎖修復後の再右室流出路再建等が挙げられる。肺動脈弁輪狭小疾患群には弁付きパッチで弁輪径を拡大する術式をとるが、肺動脈弁欠如症候群や Ross 手術対象疾患群のような右室 - 肺動脈間の連続性が欠如した症例に対しては、弁付きの心外導管によってバイパスを作成する (Rastelli 術)。先天性心疾患においては、成長を視野に入れた長期的展望を持った治療戦略を構築することが最重要課題である。右室流出路再建では、肺動脈の狭窄および閉鎖の解消と逆流の低減、そして将来的な右心不全の予防を目的とし、上記のような術式を行う。

低肺血流性先天性心疾患の治療戦略決定の指標として、PA-index が挙げられ

る。PA-index とは、Nakata[16]らが提案した、左右肺動脈上葉分岐前の断面積の和 ( $A_{PA}$ ) を体表面積 (BSA) で除して標準化したものであり、肺動脈の発育度を定量的に示して各術式における手術適応を決定する。健常で  $330 \pm 30$   $\text{mm}^2/\text{m}^2$  程度であり、疾患肺動脈に対し、PA-index が大きくなるようパッチのサイズや人工血管の導管径を決定する。各術式の適応と PA-index の関連を Fig. 1.4 に示す。

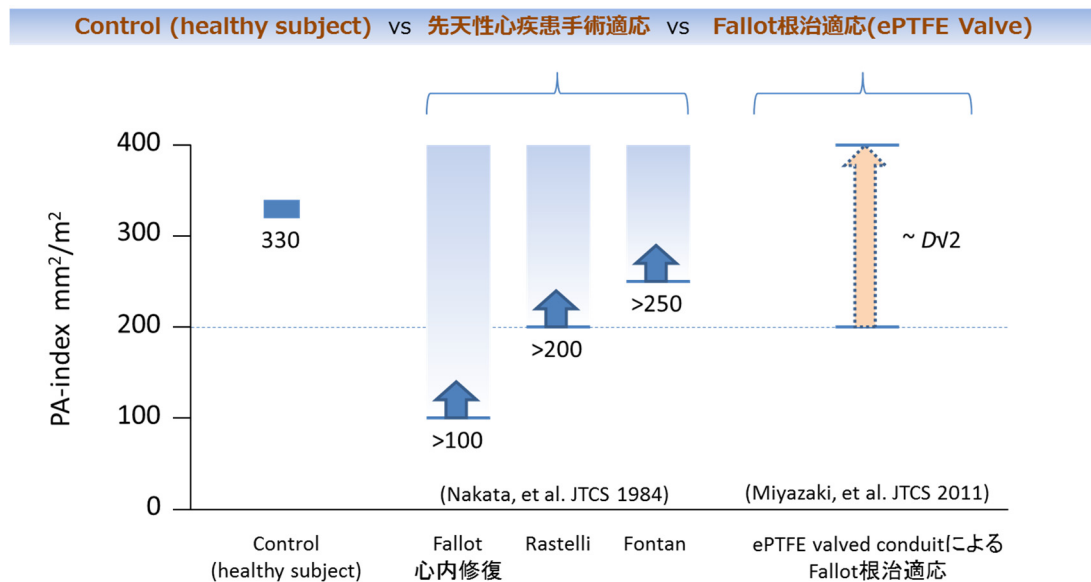


Fig. 1.4 PA-index による各右室流出路再建術式の手術適応

PA-index による現在での手術適応は Fallot 四徴症心内修復術で 100 以上、Rastelli 術 200 以上、Fontan 術 250 以上となり、後述する ePTFE 弁付き導管では 200 以上である。ただし、限局性の狭窄では信頼しうる PA-index を算出できるが、多発性末梢性狭窄や巨大側副血行路を伴う症例は対象から除外される。

### 1.1.5 右室流出路再建に使用される材料

右室流出路再建の術式はこれまでに数多く考案され、治療に使用される弁や材料も変化してきた。本節ではそれらについて説明する。

#### (1) パッチ

欠損部や狭窄部の修復にはさまざまな素材のパッチが使われる。自己心膜や、Dacron, Hemashield, ePTFE など人工血管の一部を切り取って使用し、狭窄肺動脈の弁輪拡張を行うほか、1 弁付きパッチによって肺動脈を再建する。いずれの材料も成長の可能性は望めず、患児の成長により相対的なサイズの不マッチが起こるため、近隣組織の成長を期待して再建が行われる。パッチの材質・種類については修復箇所や耐圧性を考慮し選択するが、異種心膜パッチは遠隔期の変性や石灰化を起こすことが知られている。また、1 弁付きパッチ使用による遠隔期の右室拡大も報告されている[17]。近年ではこれらの問題点を克服すべく、自己組織再生素材を応用した生分解性材料によるパッチ作製など、様々な試みが行われている[18,19]。

#### (2) 生体弁

生体弁による肺動脈弁置換では、縫合が容易かつ自己組織との適合性が良好であり、移植後一定期間の抗血栓治療を行えば、その後の抗血栓治療を要しないという利点がある。しかし、弁自体が経年劣化によって石灰化するため耐用年数に限りがあり 10-15 年、長くても 20 年が限度で、その後の再手術が必要となる。小児使用例においては石灰化、退行性変性、感染、拡大、吻合部狭窄等が報告されており、その長期成績には課題が残る[20-24]。また、諸外国では同種生体弁 (homograft)

がよく用いられるが、本邦ではドナー不足により入手が非常に困難であるため、異種生体弁（xenograft）が主に用いられている。ステント付き生体弁の耐久性については、良好な成績が報告されている[25]ほか、近年では、ステントレス生体弁[26]やウシ弁付き内頸静脈グラフト[27]を肺動脈弁位に使用し、良好な短期成績が報告されている。

### (3) 機械弁

一般に肺動脈弁置換に用いられる人工弁は、抗凝固療法が不要であること、機械弁より遠隔成績が良好であるとされる[28]ことから主に生体弁が選択される。しかし近年、抗凝固療法を確実に行った機械弁における再手術回避率は、同種生体弁（homograft）より良好であったという報告もある[29]。実際に小児への移植例もあり、移植により機能改善も見られ[30]、長期的使用に耐えうるという長所は小児の弁置換において大きな利点となる[31]。しかし、機械弁の使用には生涯にわたる抗血栓治療が必須であるため患児の QOL の低下を招く。さらに、弁自体を構成する素材もステンレス等、生体弁と比較して重い素材で作られているため、小児循環のような拍動数の大きい条件下において弁の応答性が低下する。

### (4) ePTFE（expanded polytetrafluoroethylene）弁付導管

フッ素樹脂の一つである PTFE を伸展加工して得られる ePTFE のシートを用いて作製され、ハンドメイドであるため施設によって形状が異なる。上述した弁付パッチや、弁付導管などがある。

ePTFE は三次元マトリックス構造により耐久性に優れ、多孔質構造が細胞浸透を妨げるため内膜増生がなく、石灰化を回避し、組織癒着性がないことで知られている[32]。このため、抗凝固薬の投与は不要であるとされており、小児に対する

ePTFE 弁の良好な中期遠隔期の報告もなされている[33]。また、比較的安価であり、homograft を入手しにくく xenograft に対する規制等の本邦における社会的背景も相まって、近年、先天性心疾患に対する治療の選択として有用な素材とされている。しかし、生体適合性に優れた ePTFE を用いて作製した人工弁であっても、パルプの形成によって弁尖の運動低下が起こりうることが示されている[34]。パルプ形成には弁尖付近に生じる乱流の関与が示唆されていること[35]から、長期的にわたり弁機能を維持するためには、流体力学的に優れた構造設計によって内部の乱流を抑制することが不可欠であると考えられる[36]。

#### (5) カテーテルインターベンション

開心術を必要とせず、カテーテルデリバリーによって低侵襲に病変部にアプローチできることから近年さまざまな試みがなされている。バルーンで狭窄部位を拡張させる、経皮的肺動脈弁バルーン形成術（percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty; PBPV）や、弁付きステントを肺動脈位に留置する経皮的肺動脈弁植え込み術（percutaneous pulmonary valve implant; PPVI）などがある。PPVI については、ウシ静脈弁を用いた経カテーテル埋め込み肺動脈弁ステント[37,38]が既に臨床応用されているが、その長期成績は未だ不明である。

#### (6) その他

上記してきた他にも、組織工学の技術を用いたバイオバルブ[39,40]や、scaffold として生体吸収性材料を用いた弁付パッチ[41]の研究が進められている。

### 1.1.6 bulging sinus を有する小児用 ePTFE 製肺動脈弁付導管

近年，1.1.5 項で述べた ePTFE 製弁に，生体大動脈あるいは肺動脈基部の Valsalva 洞形状を模した構造（bulging sinus）を有するハンドメイド ePTFE3 弁付導管（Fig. 1.5）による循環制御の方法が提案されている．2002 年より本邦において既に臨床使用されており，良好な成績を挙げている（Fig. 1.6）[36,42,43]．以下にその形態，機能的特徴と作製方法を示す．

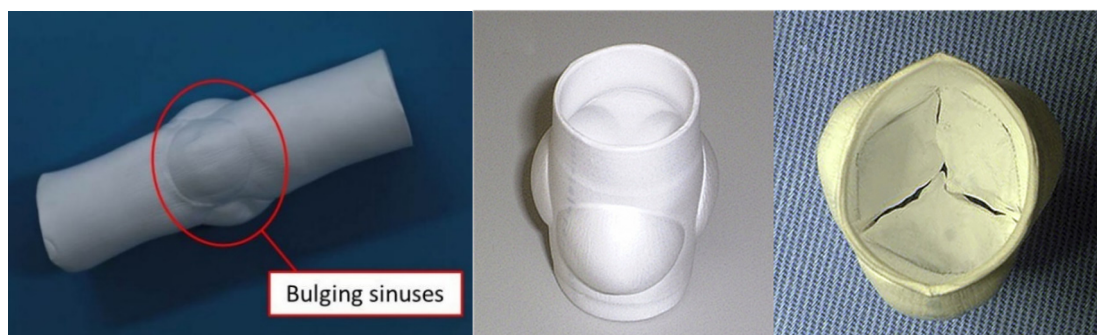


Fig. 1.5 小児用 ePTFE 製肺動脈代用弁 [42]

#### (1) 形態および機能的特徴

##### ・ Fan-shaped 弁葉

弁葉は Fan-shaped と呼ばれる生体肺動脈弁葉を模した扇状の形状を有しており（Fig. 1.6(a)），この形状によって導管壁面への縫着時に自然なふくらみを持った弁となる（Fig. 1.9）．弁葉の厚みは 0.1mm である[43]．

##### ・ bulging sinus

bulging sinus は ePTFE 弁葉部周辺の管壁に作成される膨らみである．生体大動脈あるいは肺動脈起始部にある Valsalva 洞の形状を模しており，心室収縮期に弁尖と Valsalva 洞の間に生じる渦流によって弁葉開放時の動脈壁との接触

を防ぎ, 収縮末期には弁閉鎖による弁尖へのストレスを分散させる働き[44]を持たせる目的で作成された (Fig. 1.6(b)).

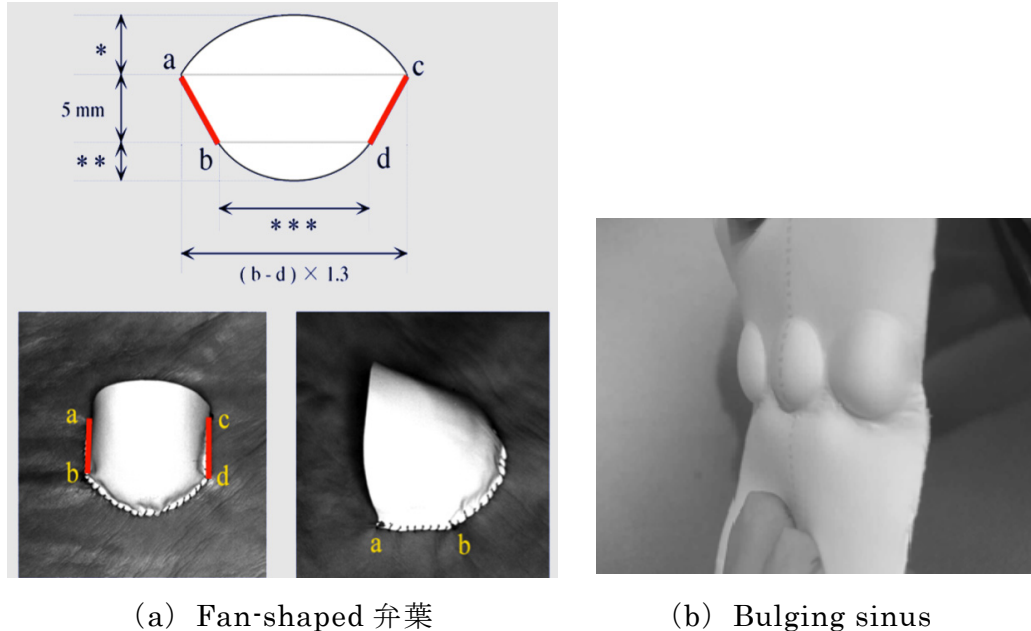


Fig. 1.6 ePTFE 製肺動脈代用弁の形態的特徴[42]

## (2) 作製方法

本研究で評価の対象となる ePTFE 弁は, 材料提供に基づいて京都府立医科大学小児医療センター 小児心臓血管外科教室において作製される. その製作手順は以下のとおりである.

### ・弁葉の作製

Fig. 1.6(a) は, 弁葉形成のための設計図を示したものである. 弁葉と人工血管壁が接合する接点および接線について, 図中の線  $ab$  と線  $cd$  が平行となるように\*, \*\*, \*\*\*部の長さを決定し, ePTFE シートより扇形 (Fan-shaped) に弁葉を切り出す. この設計に基づいて弁葉形状を決定することで, ePTFE 導管内部への縫合時に, 自然なふくらみを持った弁を形成することができる.



- bulging sinus の形成 (Fig. 1.7)

金型に設置した ePTFE シートに真空ポンプによってシート壁面に一定の陰圧を作用させつつ，工業用ドライヤーで約 330℃に加熱することにより，3次元の立体曲面状に伸展，成形する．その後，冷却することで bulging sinus 形状を固定する．

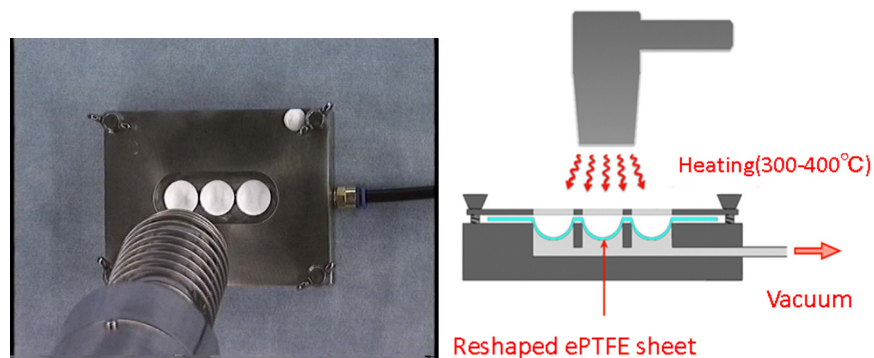


Fig. 1.7 bulging sinus の形成方法[41]

- 弁葉の縫着

前項にて作成した弁葉を，ePTFE 縫合糸（CV-6）を用いて bulging sinus に沿って ePTFE シート壁面へ縫合する（Fig. 1.8）．



Fig. 1.8 bulging sinus に縫合された Fan-shaped 弁葉[42]

- ・ 導管形状の形成

最後にシート断端を ePTFE 縫合糸 (CV-6) により連続縫合し、導管形状とする (Fig. 1.9).

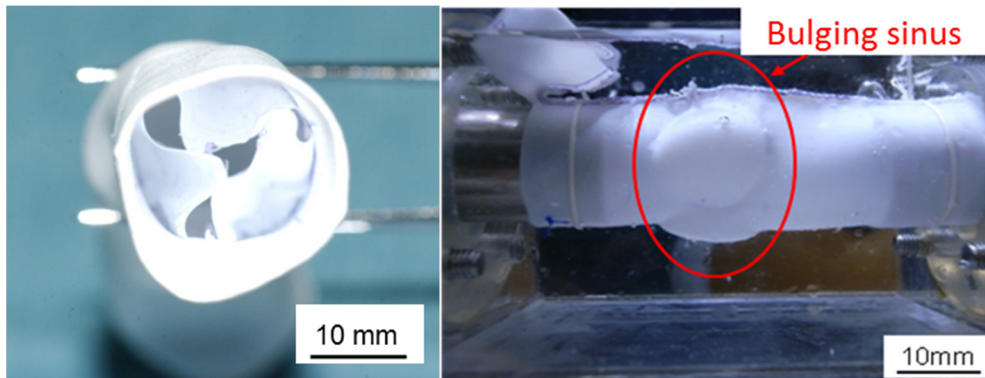


Fig. 1.9 Conduit 型に成型された ePTFE 製肺動脈代用弁付導管

### 1.1.7 模擬循環回路による心臓代用弁機能評価

新たに開発された臨床用医療用具は、前臨床試験、臨床試験を経て実用化される。一般に、心臓代用弁の開発評価プロセスにおいては、ISO 5840 基準に則った *in vitro* での血液循環シミュレータを用いた流体力学的性能評価が行われる[45]。しかし、ISO 5840 は左心系の心臓代用弁のための基準であり、またこれまでの人工弁は成人を対象としており、全身循環状態において支配的である左心系における高負荷・高流量下での耐久性が重要視されていた。左心系では流入流出に関する心臓代用弁の流体力学的差異を模擬循環回路によって研究する試みがこれまでに数多くなされている[46]。対して、本研究において評価対象としている小児用の人工弁はその多数が右心系に適用される。小児用 ePTFE 弁は既に臨床使用されているが、その有効性については、*in vitro* での工学的な検証が十分には行われておらず、検討が必要である。

ここで、1.1.6 項に前述したバルサルバ洞について詳細を加えておく。Bellhouse

と Talbot は、生体の大動脈基部の渦流形成とそれによる弁閉鎖挙動の相互作用に着目し検討した。彼らによれば、生体の大動脈弁葉は心駆出による流れが起こったとき開放が始まり、流れのピーク周辺で開放角を維持する。流れのピーク後に、収縮末期において順行流であっても弁は閉鎖を開始する。弁葉は収縮終了によって順行流が 0 となるときにはほぼ閉鎖しており、わずかな逆流によって弁葉は完全に閉鎖する。彼らはこのメカニズムは洞内の渦流によって起こるとし、収縮期の間渦流は常に弁葉を開くように発達しており、順流の減少時に閉鎖を促進させる[47]と結論付けた。

左室の弁置換や流出路再建手技では、病変弁部を切除し、そこに人工弁を縫着する場合や、弁置換とあわせて大動脈基部を人工血管にて修復する場合等がある。大動脈基部のバルサルバ洞からは心筋の栄養血管である左右冠動脈へと分枝するため、大動脈基部を含む弁置換術の際には冠血流への影響も考慮しながら手術を行う。対して、本研究の対象となる右室流出路再建術式では、狭窄肺動脈を外科的に閉鎖し、弁付心外導管による血流バイパス路を作成する方法をとる。また、肺動脈基部のバルサルバ洞に分枝等はなく、純粋に肺動脈弁葉挙動に影響を及ぼしているのだと考えられる。

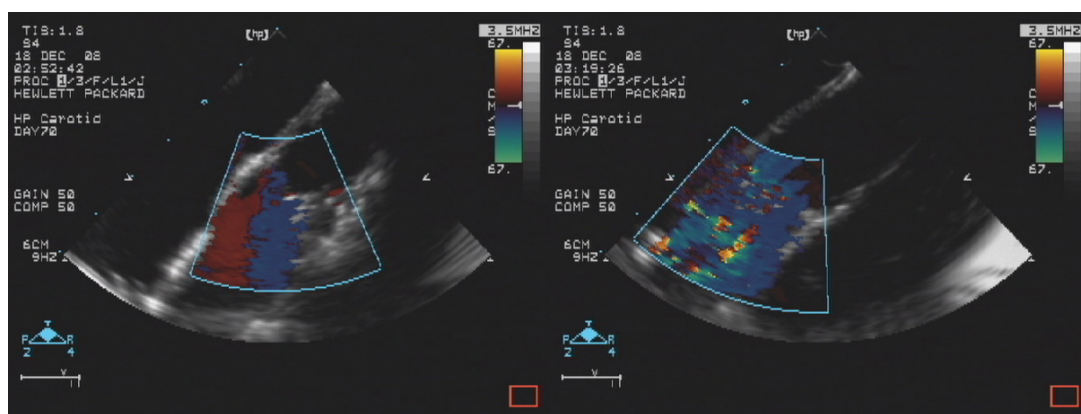
これまでに、数値解析によって左心系において機械式二葉弁をはじめとした人工弁がバルサルバ洞内流れに与える影響がさまざまに検討されてきた[48-50]が、右心系、特に小児を対象とした心臓代用弁の血行力学的性能に関する工学的研究は十分になされていない。

循環における血行動態を支配する力学系を考えると、左心系では、大動脈と左心室、また左心房と左心室間の差圧によって心臓代用弁が受動的に開閉するように考慮すればよい。一方、低圧の右心系では、血流における動エネルギーの割合が相対的に大きくなるため弁前後で生ずる差圧が小さく、流速・流量への応答性が高い

ことが心臓代用弁設計において重要となる．右心系において，左心循環と比してシステムの駆動血圧が 5 分の 1 程度であることから，ベルヌーイの定理から血流の総エネルギーのうち動圧が占める割合は約 4 分の 1 となる[51]．このことは，系において流体慣性の効果が大きく異なることを示しているが，小児の場合さらに循環血液量そのものが少ないため，スケールダウンによって生じる相対的な慣性の影響を小さくするような系の構築が必要となる．右室流出路再建に適用される人工弁の明確な評価基準は未だ確立しておらず，高度に右心系の血液循環を再現するシミュレータを開発し，評価を行う必要がある．

### 1.1.8 医工学的手法による右心系血液循環シミュレーション

すでに臨床使用されている bulging sinus 付 ePTFE 弁付導管の機能評価・改良を目的として，これまでに当教室では右心系血液循環を模擬した流体管路による循環シミュレータの構築と，低圧系に適用される心臓代用弁の機能評価研究を行ってきた．その一例として模擬循環回路や動物実験での環境下では，bulging sinus および fan-shaped 弁葉の存在によって，弁葉周辺の流れについて乱流遷移レイノルズ数以下となり，渦流が弁の開閉に良好な影響を及ぼすという結果がこれまでに得られている[52-54]．心エコー装置による計測では，bulging sinus 内部での渦流の形成が確認されている（Fig. 1.10(a)）[52]．また，bulging sinus を持つことにより心負荷および弁葉破損のリスクを低減させる可能性が示唆されている．



(a) with bulging sinus

(b) without bulging sinus

Fig. 1.10 超音波診断装置による模擬循環下での ePTFE 弁内部の流れ

## 1.2 研究目的

本研究では，臨床現場での経験や知識だけでは説明のしにくい人工弁を用いた右室流出路再建を，医工学的観点から科学的根拠に基づき定量化し，弁性能向上に有効となる設計要素の抽出および具体的な設計改良の提案を行い，臨床での先天性心疾患治療支援を目的とする．

人工臓器の開発研究において，人工物の組み合わせから構成される装置によって，高い生体適合性を有する人工臓器を製作するためには，Fig. 1.11 に示すように，①Material（材料），②Design（設計），③Fabrication（製法）の3要素を検討することが重要であるといわれている．右室流出路再建に用いる人工弁，そしてそれを評価するための血液循環シミュレータにおいても，この三位一体が要求されると考えることができる．本研究にて評価を進めていく ePTFE 製肺動脈代用弁付導管はすでに臨床使用されているものであり，Material, Fabrication において決定されており，残る Design の面に関して医工学観点より評価を行い，最適弁形状の提案を行っていく．

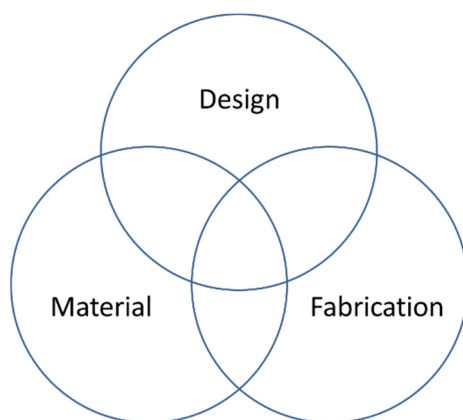


Fig. 1.11 人工臓器開発において要求される 3 要素

### 1.3 本研究の社会的意義と医工学研究における位置づけ

既に臨床で多くの成績を上げている ePTFE 弁付導管だが, より患児の術後 QOL を向上させるため, 改良の試みが続けられている.

血液循環に関わる人工臓器が臨床で患者の治療に応用されるまでの開発過程では, それらの性能評価は動物実験によって一般に行われ, 生体による実験評価によって, 血液や各種臓器との適合性をさまざまに調べることができる. しかし, 動物実験の結果には, 個体差による誤差が含まれることや実験の再現性が低いことが, これらの性能評価を困難なものにしている. 本研究での生体の血液循環系を高度に模擬した実機シミュレーションは, これら人工臓器の性能評価を医工学的観点から行うことを可能とし, さらに設計改良の指標を定量的に提示することが期待される.

本研究では右心系循環の中でも特に肺動脈弁位に主眼を置いて, すでに実臨床で使用されている医療用具について, その有効性および手術手技の治療効果を医工学的に検討し, 低肺血流性先天性心疾患に対する外科治療の支援を行うことを

目標としている．本研究での包括的な非臨床評価によって医工学的見地から得られた定量的知見は，これまで臨床医が自身の経験・技術に基づき実施していた治療の方針決定に対して科学的根拠を付与し，治療戦略における意思決定，ひいては医療行為の質の向上に大きく貢献できることが期待され，その社会的貢献度についても極めて大きいものであると考えられる．

## 1.4 本論文の構成

Fig. 1.12 に本論文の構成を図示する．本章では，序章として本研究の背景を述べるとともに，従来の研究手法との違いと本研究で取り組む新たな方法についてまとめ，あわせて研究の意義についてまとめた．第 2 章では右心系血液循環回路における拍動右心房モデルの開発と，改良された模擬循環回路の基礎特性について述べ，ePTFE 弁評価の前段階として，また成人先天性心疾患の再右室流出路再建においてしばしば用いられる機械式二葉弁を用いて，改良されたシミュレータによる右心系模擬循環下での心臓代用弁評価を行い，弁葉形状と人工血管壁面の Valsalva 形状が弁葉応答性に与える影響を検討した．第 3 章では，ePTFE 弁の設計改良を目的として作製された，形状の異なるモデル弁での定圧負荷における静的逆流特性の評価を行った．第 4 章では，形状試作モデルの拍動下での血行力学的特性評価を改良した右心循環シミュレータによって行った．第 5 章では，ePTFE 弁の血行力学的性能と弁葉形状との関連を定量的に説明するため，弁葉応答性について数理モデルを構築し，模擬循環で得られた血行力学データから逆解析によってモデル力学パラメータを算出することで，実験的モデルのみでなく解析モデルを用いた弁改良のための設計指標の定量化の提案を行った．そして，第 6 章では研究全体の総括を行い，今後の研究展開についてまとめた．

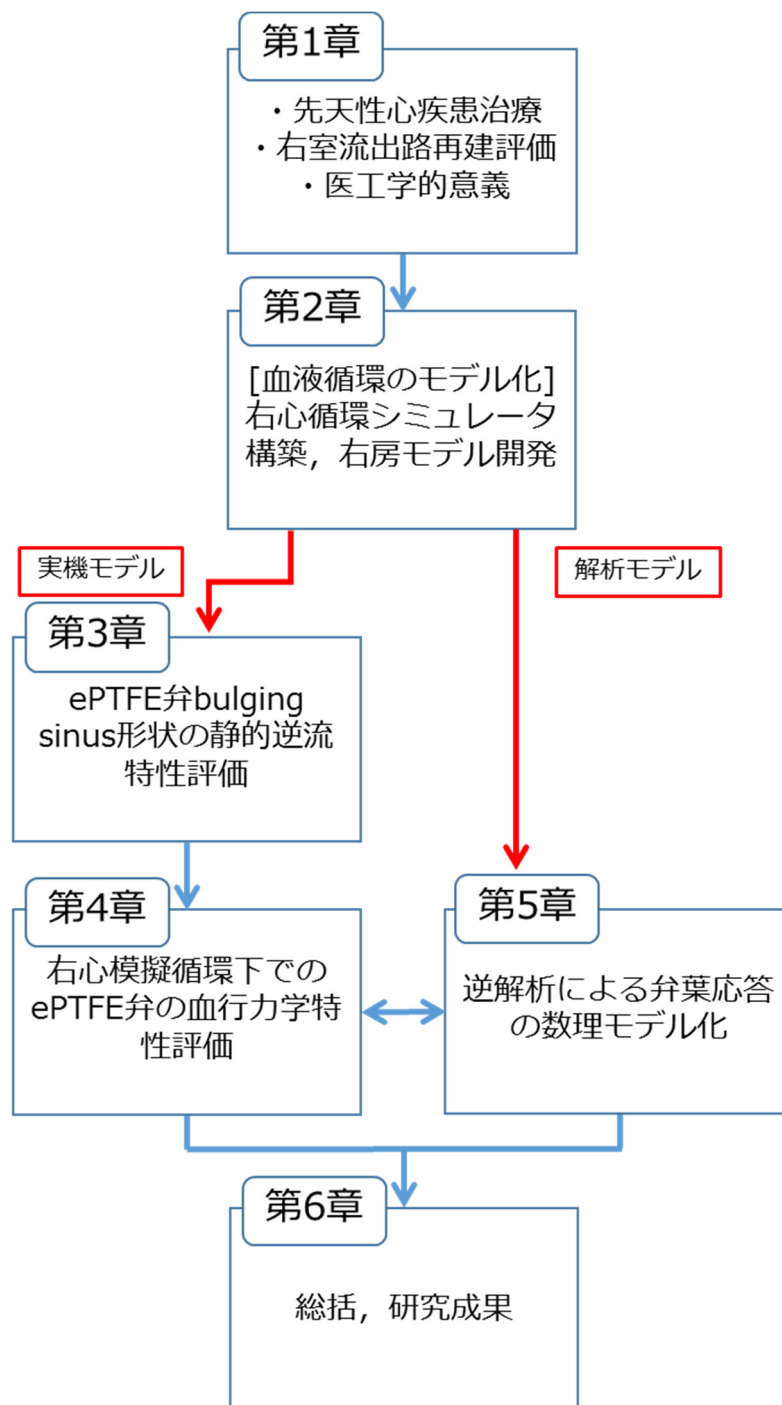


Fig. 1.12 論文構成





## 第 2 章

# 肺動脈弁機能の評価のための右心系血液循環 シミュレータ構築

### 2.1 目的

### 2.2 方法

#### 2.2.1 生体血液循環系の構成と医工学的血液循環モデリング

#### 2.2.2 右心循環モデルシミュレータ設計指針と構造設計

#### 2.2.3 空気圧駆動による右心房，右心室の制御系の構築

#### 2.2.4 拍動実験

### 2.3 結果

### 2.4 考察

#### 2.4.1 右心系血液循環シミュレータ改良

#### 2.4.2 右心房モデル駆動の圧力流量特性への影響

### 2.5 小括

## 2.1 目的

第 1 章では，これまでの小児肺動脈弁疾患に対するアプローチや課題，それに対して行われてきた取り組みについて述べた．本章では，これまでに開発を行ってきた右室流出路再建評価のための循環シミュレータについて改良を行い，より高度に右心循環を再現し，肺動脈代用弁の機能評価を行う系の構築を行った．

本章では，右室流出路再建用肺動脈代用弁の機能評価のための模擬循環回路を再構築し，改良を試みた．右心の流入形態の改善のために空気圧駆動右心房モデルを新たに開発し，右心房モデル駆動による心房収縮の循環動態への影響の検討を目的として基礎特性評価実験を行った．

## 2.2 方法

### 2.2.1 生体血液循環系の構成と医工学的血液循環モデリング

生体の健常な循環では，左右 2 つの心臓を血液駆出源とする閉鎖した連続回路の中を血液が循環する（Fig. 2.1）[55]．心臓の収縮により拍出された血液は系を循環した後，再び心臓に戻る．健常成人であれば，安静時には体重の約 13 分の 1 を占める血液が，この一巡閉鎖回路を約 1 分間かけて循環する．

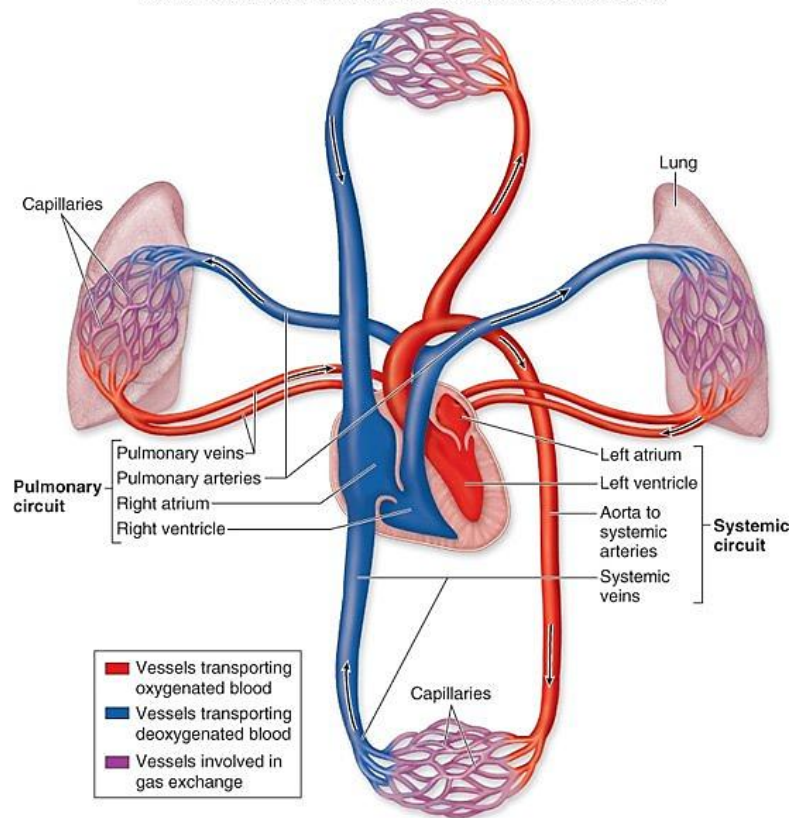


Fig. 2.1 健常な血液循環系 [55]

## (1) 肺循環

心臓の循環は 2 つあり、一つは左心室から全身への血液運搬を担う体循環（左心系）であり、もう一つは肺循環（右心系）である。肺循環では、全身を循環し酸素を供給し終えた血液を肺において再び酸素化させる。肺循環の特徴として、体循環に比べて圧力が低いことが挙げられる。そのため肺の血管壁が薄く、コンプライアンスが大きい。肺循環系では、肺動脈の流れは大動脈と同様に拍動流であるが、血圧は収縮期 25 mmHg, 拡張期 8 mmHg, 平均 16 mmHg と低く、肺毛細血管圧は平均 7 mmHg しかない。しかし分時あたりの肺の循環血液量は体循環系と等しく、低圧の肺循環系は肺の機能としての必要性に一致していることになる[56]。

## (2) 循環系の血行力学的モデリング

生体循環系モデリングに関する研究は，その目的に応じて現在まで多数行われている．その手法は大きく解析的モデルと実験的モデルの 2 種類に大別される．ここで両手法により行われた循環系モデリングもしくは循環系要素モデリングに関して紹介する．

### a) 解析的モデル

解析的モデルとしては数値解析モデル，電気回路モデル等が存在する．心機能に関するモデルとして，Hill の三要素模型[57]やこれを基礎とした Fung のモデル[58]等がある．これは心臓の能力を単一心筋の集合体として考えたときのモデルである．循環システムモデルとしては様々な種類があるが，一例として Noordergraaf [59,60]らの分布定数化した電気回路モデルがある．しかし分布定数回路には，解析の煩雑さや多くの仮定が必要不可欠である等の欠点が存在するため，目的に応じてより簡単なモデルが考案されている．この例として Windkessel モデル[61]が挙げられる (Fig. 2.2)．これは体循環に関するモデルであり，末梢抵抗とコンプライアンスのみを構成要素としている．脈波の伝播を再現することはできないが，心臓血管系をポンプおよび負荷からなるシステムとみなした場合には生体循環系で起こりうる現象を説明しうるため，循環システムの研究解析には広く活用されている[62]．

解析的モデルで弁機能解析を行うことは，流体力学における流体 - 構造連成問題に該当し，いまだその解は得られていない．CFD 解析での弁機能解析では，血管は固い管路を仮定し，さらに弁の挙動などは無視される[63]．弁挙動まで計算すれば，スーパーコンピュータによる膨大な量の計算となり，円筒座標系での計算のため三葉弁の挙動は全て同じとなり[64,65]，実際の弁挙動とは異なる．近年では，

心臓を含む大血管系全体を数値解析によってモデリングする試みもなされている。しかしながら，肺循環は左心系と異なり，確立したモデルがないため，解析的モデルによる肺動脈代用弁の性能評価は十分に行われていない。

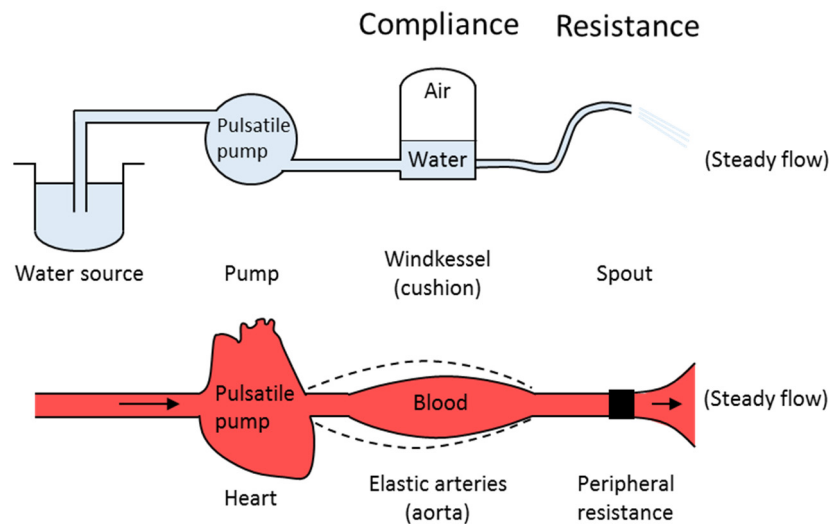


Fig. 2.2 2要素 Windkessel モデル ([61]をもとに作成)

## b) 実験的モデル

循環システムの実験的モデルの主なものとして流体管路モデルが挙げられる。例として上記した Windkessel モデルがよく知られている。血液等の様々な流体を作動流体として循環を構成し，実際に血流量，圧力等の測定が可能であることが大きな特徴である。実際に評価対象のデバイスを流体管路内に接続することにより特性評価試験が実施可能であるという利便性をも兼ね備えている。こちらも解析的モデル同様，目的に応じて様々なモデルが構築されている。

本研究では開発した小児右心系血液循環シミュレータの肺動脈弁位について心臓代用弁を適用することにより，定量的弁機能評価を実施する必要がある。この目的を達成するためには，デバイスの特性を数量化して取扱う解析的循環モデルよ

りも実験的循環モデルの方が直接的に弁機能を評価できるという点でシミュレータ構築手法として適当であると考えられる。

## 2.2.2 右心循環モデルシミュレータ設計指針と構造設計

実機循環シミュレータの長所として、特定の循環動態を再現できると同時に、血行動態を定量的に再現できるという点が挙げられる。生体は生命活動を維持する上で非常に多くの機能を有しているため、血液循環シミュレータを開発する際には、評価すべきパラメータを選択、抽出し、再現しようとする循環動態の特徴、およびその再現性について検討する必要がある。

一般に、心臓代用弁の機能評価をする上で重要なパラメータとなるのは、圧力と流量およびその 2 つの値の関係である。特に圧力に関して言えば、左心系と比して右心循環は低圧系であるため、わずかな血圧変化でも循環全体に大きな影響を与える。肺動脈の血圧が高くなった場合、肺高血圧をきたすが、小児における肺血管抵抗の上昇は、早期の発見と治療が非常に重要となる。小児は、成人に比べて血管拡張薬などに対する応答性は良いが、早期の治療を行わないとその予後は限定される[66]。逆に、圧力が低くなった場合、血中の酸素の濃度が減少し運動機能や高次脳機能に障害を引き起こすなど、小児の場合は身体の成長に支障をきたす。また、低肺血流性先天性心疾患における治療目的としては、右室流出路を再建して肺血流を確保し、肺動脈逆流を低減することであるため、循環流量も重要な評価項目である。

上記より、右心系心臓代用弁の評価を目的とする本研究においても、圧力および流量を弁機能評価の上でのパラメータとし、Ross 手術や Rastelli 手技による右室流出路再建の手術適応時期相当である体重 10 kg 程度の小児の右心循環における

圧力・流量特性を模擬循環によって再現することを目的とし、試験系の構築を行うこととする。

#### (1) 右心循環モデルシミュレータ構造設計

Fig. 2.3 に正常な血液循環における圧力分布を示す[67]。左心系では主なポンプたる左心室の収縮・弛緩により、大動脈弁前後におよそ 100 mmHg という大きな圧較差を生じさせそれによって弁は開放・閉鎖する。そのため、大動脈弁位における逆止弁としての機能評価を模擬循環によって行う際には心室-大動脈間の圧較差に対する弁の応答性を評価するための試験系を構築すればよい。一方、肺循環では系全体の圧が左心系と比して約 5 分の 1 と低く、低圧較差で弁が開閉することになるが、循環流量については左心系と同等である。ここで、ベルヌーイの定理からエネルギー保存則を考えれば、右心系では弁の開放挙動について相対的に動圧の影響が大きいことが分かる。

血液循環において、心房には心室収縮期の間のリザーバ、拡張早期の受動的な導管、そして拡張後期のブースタとしての役割があるとされている[68]。心房の収縮圧は平均 2-6 mmHg と心室圧と比べわずかであるが、心房細動患者においては心拍出量が 10-20%減少するという報告もある。さらに、低圧である右心系においては心房収縮の影響が大きいことが考えられる。よって、右心系において心房は単なるコンプライアンス要素としてではなく心室同様一つのポンプとして考える必要があり、このことから、肺動脈弁位での人工弁評価を行う上で、右室-肺動脈間のみでなく、右房-右室間の力学的相互作用を再現するため本章では能動的収縮機能を有する右心房モデルを新たに開発することを目的とした。

本研究にて構築した右心系血液循環シミュレータの作動流体循環部の回路構成を述べていく。



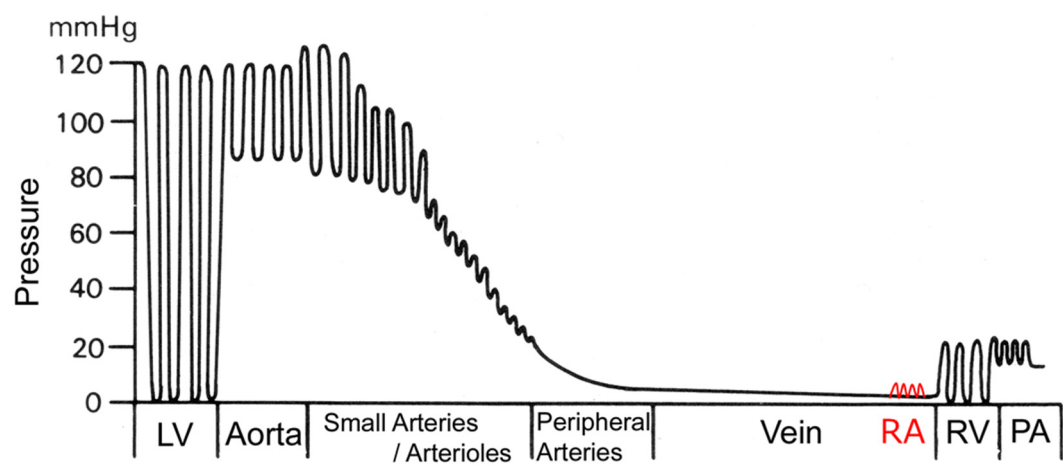


Fig. 2.3 生体血液循環内の圧力分布 ([67]より改変)

a) 空気圧駆動式右心室ポンプ

コンプレッサ (SHINKO, BPC-8KD), 人工心臓用空気圧駆動装置とシリコーン製サック形状の右心室モデル (Fig. 2.4) からなる. 空気圧駆動装置から空気を右心ポンプモデル空気室へ送ることで, 右心室モデルが収縮し, サックに満たされた作動流体を送り出し, 右心の流体拍出を再現する. なお, 本研究の右心模擬シミュレータにおいては小児から成人までの先天性心疾患の循環を再現することを目的としているため, 右室モデルシリコーンサック部の容量は 200 mL として駆動空気圧により拍出量を調整する. また, モデル空気室側には, モデル拡張期時にシリコーンサックにかかる陰圧の低減を目的として, 圧解放用のソレノイドバルブ (SMC, VXZ2240-04-6G1) を装着した.

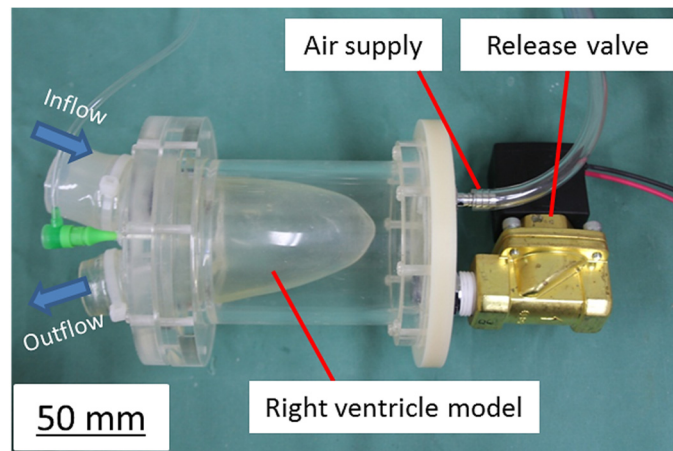


Fig. 2.4 空気圧駆動右心室ポンプ

## b) 人工弁接続用チャンバ

本研究の評価対象である肺動脈心臓代用弁を接続するためのチャンバである (Fig. 2.5). アクリル製の容器の中心に管路を設け、人工弁を接続する. チャンバ内部を脱気水で満たすことで、超音波診断装置によるエコードップラー計測が可能である. 弁接続部前後には圧力測定ポートを設け、流体管路上面に 18 ゲージ注射針 (テルモ, NN-1838S) を接着し、圧力トランスデューサを接続できるようにした.

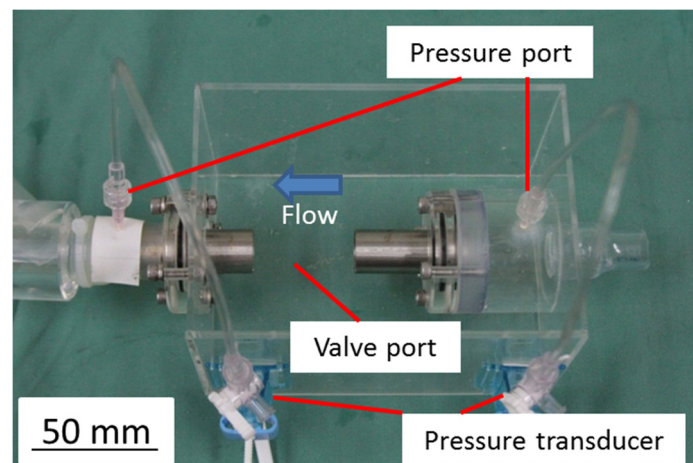


Fig. 2.5 弁接続チャンバ

c) 人工弁挙動観察用可視化ポート

循環シミュレータを使用して実験を行うことの利点として、弁挙動の可視化が挙げられる。弁葉挙動を観察することは、弁の機能を評価する上で重要である。しかし臨床での弁の使用の際、一度体内に埋め込んでしまうとその弁挙動を詳細に工学的に観察することは極めて難しい。また、超音波診断装置などの臨床用検査機器を使用しても、時々刻々と変化する弁葉挙動を細部まで観察することは不可能である。そこで、本研究における模擬循環回路においては、人工弁挙動観察用可視化ポート（Fig. 2.6）を作製し、人工弁後流側に設置することで弁挙動の観察を可能とした。

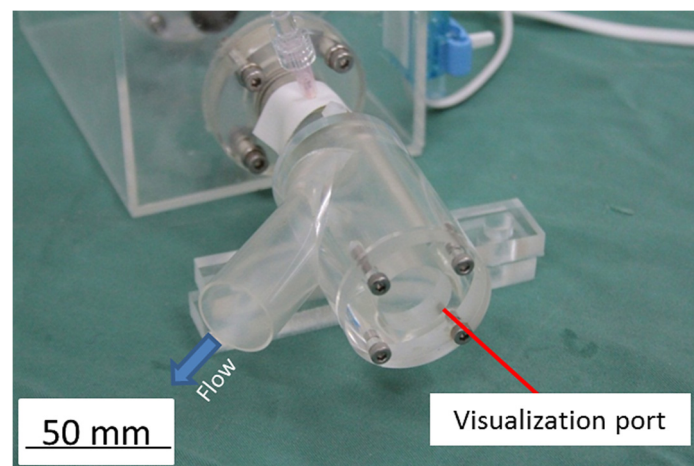


Fig. 2.6 弁挙動観察ポート

#### d) 肺動脈モデル

肺循環の末梢コンプライアンスを模擬する肺動脈モデルとして，扁平形状のシリコーン製コンプライアンスチューブを作成した．

生体における肺動脈血管の断面積形状は呼吸運動により変動する陰性の胸腔内圧に影響を受ける．そのため生体肺動脈血管は拍動時に円形断面形状をとる大動脈血管と異なり，圧閉状態にあることが知られている．また，肺動脈血管はコンプライアンスが非常に大きく，無負荷状態では通常の血管状態を保つことができない．これらの理由から，肺動脈血管の圧閉性を模擬するために，形態模擬より肺動脈コンプライアンスの再現を目指し，扁平形状の血管モデルを作成した (Fig. 2.7)．

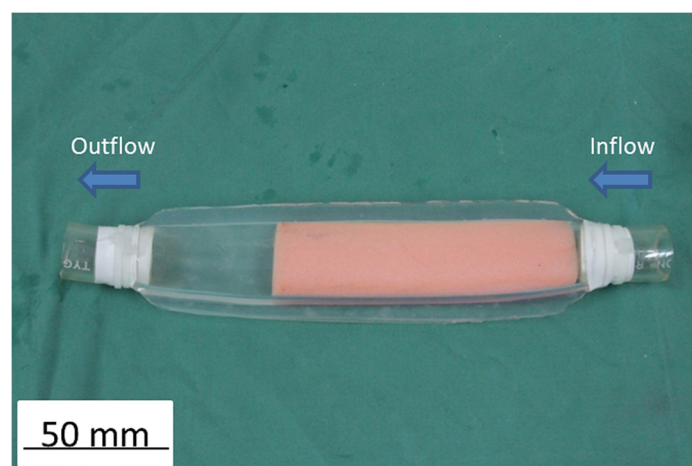


Fig. 2.7 肺血管モデル

e) 肺循環末梢抵抗モデル

肺循環系での抵抗要素として各肺動脈血管が挙げられ，肺循環をマス-ばね-ダンパからなる 3 要素モデルで考えた場合，大きな減衰項を持つため血管壁を伝わる脈波の高周波成分や生体内での瞬間的な衝撃による圧力波は遮断される[69]. これらの血管の特性を再現するため，分布抵抗型肺末梢血管抵抗モデルを開発した. Fig. 2.8 に示すように，シリコンで作製した肺動脈モデル内にスポンジを入れ，ホフマン式ピンチコックにジュラコン製の板を取り付けた肺動脈モデル全体を抑え込むモデルとなっており，面で抑えることで圧力波の高周波成分を減衰させる.

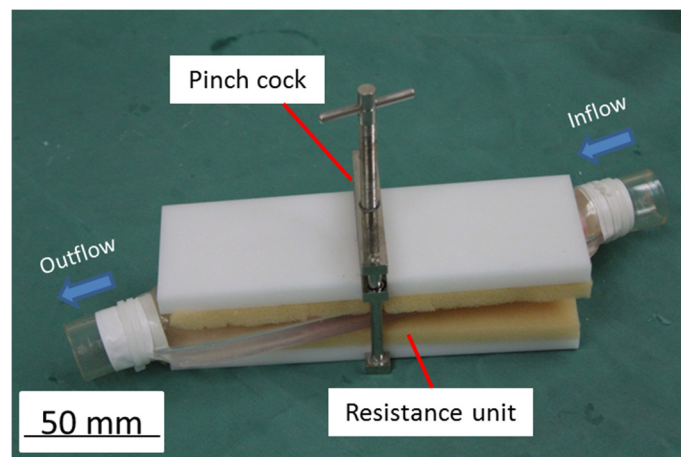


Fig. 2.8 肺血管および肺血管抵抗モデル

なお，この肺血管抵抗モデルに関しては，先行研究において肺流入インピーダンスについて成山羊を用いた動物実験との比較から再現性が確認されている[54].

ここで，血管インピーダンスについて述べておく．拍動血圧と拍動血流を周波数解析し，その比をとったものは血管インピーダンスと呼ばれ，その振幅比 $|Z(\omega)|$ は動脈圧  $P$ ，血流量  $Q$  を用いて，式(2.1)で，位相  $\angle Z(\omega)$  は式(2.2)で表される．

$$|Z(\omega)| = \frac{|P(\omega)|}{|Q(\omega)|} \quad (2.1)$$

$$\angle Z(\omega) = \angle P(\omega) - \angle Q(\omega) \quad (2.2)$$

血管インピーダンスは拍動抵抗特性であり，心室の後負荷を表現する方法の一つである．後負荷の指標として動脈圧，心室壁張力などがあるが，開発した循環シミュレータ構成では，これらの指標は一心周期内で常に常に変化する．血管インピーダンスを後負荷の指標として用いると，一心周期内での圧力変化を考慮せず定量化が可能となる．また，弁の開閉は周波数応答として捉えることができ，圧力と流れに依存する．そのためインピーダンス特性を再現することが，弁の応答性を再現する必要条件だと考えられる．よって，末梢血管抵抗モデルの違いによる右心系小児血液循環シミュレータの模擬特性を評価する指標として血管インピーダンスを用いた．拍動実験によって取得した波形データの 6 周期分を平均化し，高速フーリエ変換を行った．計算して得られた小児右心系血液循環シミュレータの肺動脈インピーダンスと，山羊を用いた動物実験において取得した肺動脈インピーダンス (Fig. 2.9) を比較検討し，生体同様の拍動抵抗特性の再現を達成した．なお，動物実験に関しては東北大学動物実験倫理委員会の審査，承認に基づき実施した．

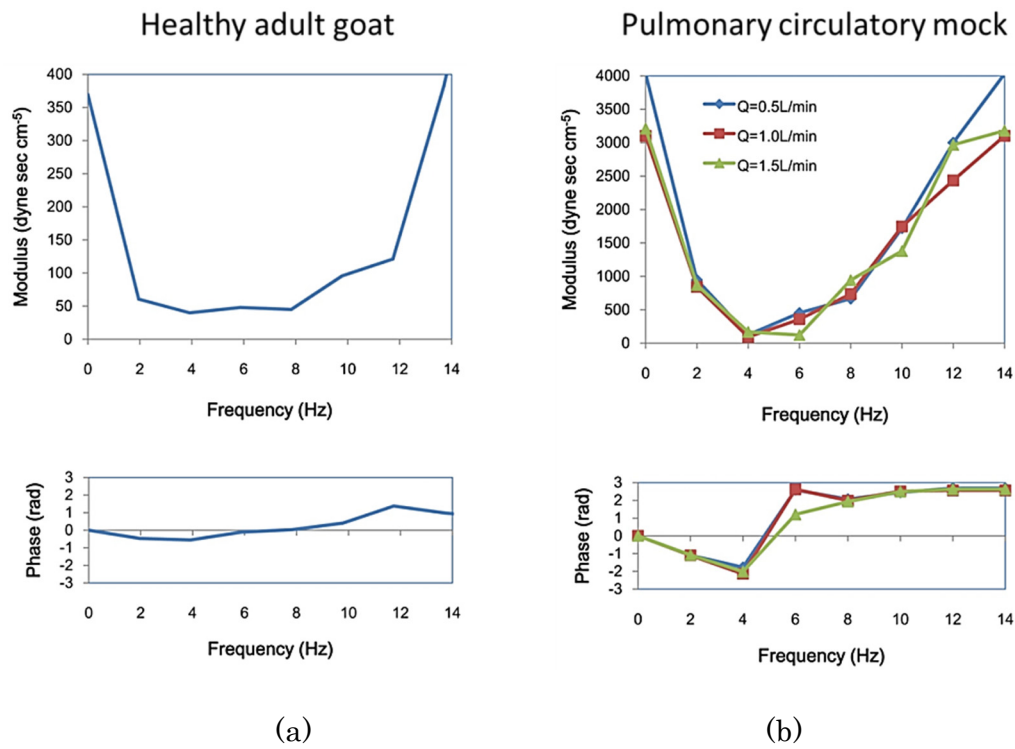


Fig. 2.9 肺血管インピーダンス比較

(a) 成山羊の肺動脈インピーダンス (b) 肺血管抵抗モデルインピーダンス



f) リザーバタンク

肺循環系における血液容量調節機能，静脈系の定圧状態，右心に対する前負荷としての中心静脈圧（4-7 mmHg）を再現するモデルとしてリザーバタンクを設置した（Fig. 2.10）．静水圧の設定を容易にするため，2つのリザーバタンクの高さを調整し，サイフォンを用いて接続した．

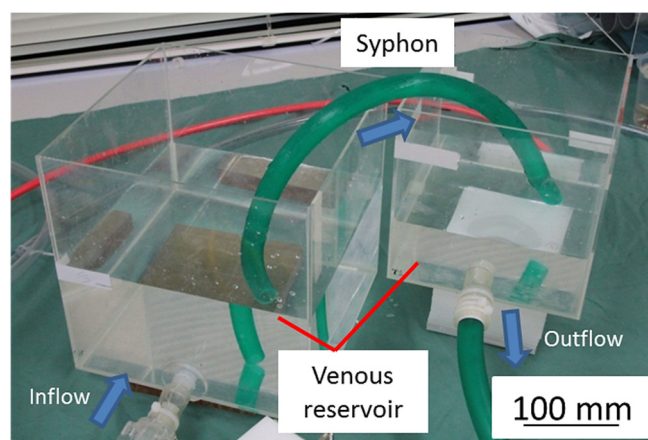


Fig.2.10 静脈系リザーバモデル

#### g) 右心房モデル

本研究では、より高度に右心系の血液流入形態を再現するため、右心系血液循環シミュレータにおいて、新たに空気圧駆動式右心房モデルを開発した (Fig. 2.11). ポンプは厚さ 0.1 mm のラテックス製シート (日本エラストー) のダイアフラムで空気室と流体室に分割されており、厚さ 1.5 mm の ePTFE シート (日本ゴア, Hyper-Sheet SG15X-J) をリング状に切りだし、2 枚のリングでラテックスシートを挟み込みシールとした。アクリル製の流体室は、容量約 300 mL となるよう直径 120 mm、内径 100 mm、深さ 38mm とし、その上下両面にドーム型のアクリル容器を取り付けた。また、流体室側面に三方活栓を接続し、圧トランスデューサによりモデル心房内圧を計測できるようにした。流体流出部には、逆止弁としてアクリルおよびポリプロピレンゴムからなる三尖弁モデルを組み込んだ (Fig. 2.12). 空気室は空圧チューブで右心室モデル同様の駆動装置と接続されており、ドーム状の空気室に陰圧をかけるとダイアフラムが空気室に引き込まれ、陽圧がかかるとダイアフラムが流体室に押されて流体が駆出される。右心房モデルと右心室モデルは、2.2.3 項で後述する制御系で駆動制御し、そのポンプ拍動数と収縮時間比、右心房モデル - 右心室モデル間の収縮位相をそれぞれ任意に設定可能とした。

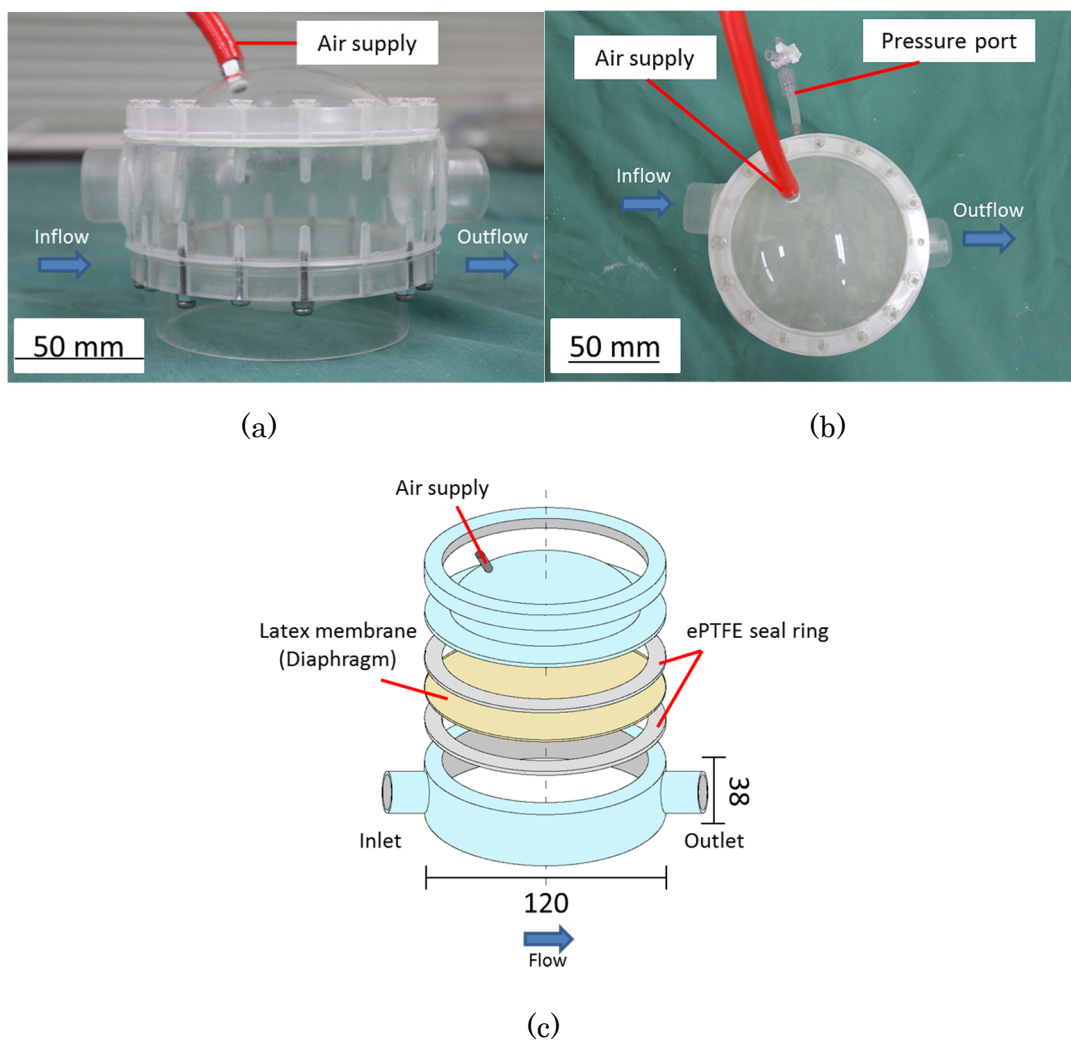


Fig. 2.11 空気圧駆動右心房モデル

(a) モデル側面図 (b) 上面図 (c) モデル構造



Fig. 2.12 三尖弁部逆止弁モデル (左から閉鎖時, 開放時)

### 2.2.3 空気圧駆動による右心房，右心室の制御系の構築

#### (1) 右心ポンプ用空気圧駆動装置

空気圧駆動装置はコンプレッサ (SHINKO, BPC-8KD), バキュームポンプ (日東工器, VP0625-V10114-A1-0001) から構成されており, 人工心臓用空気圧駆動装置と同等のものである. コンプレッサからの圧縮空気と, 駆動装置コンソール内のバキュームポンプを電磁弁 (SMC, VK334V-6DS-01) にて切り替えることで, 空圧チューブを介して空気圧駆動右心ポンプに陽圧, 陰圧を供給することができる. 右心房モデル用と右心室モデル駆動用にそれぞれ同様の装置を構築した (Fig. 2.13).

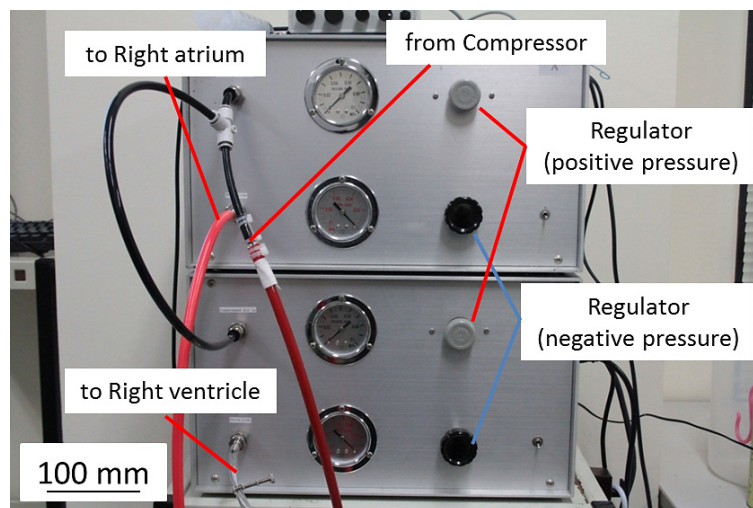


Fig. 2.13 空気圧駆動装置

#### (2) 制御部

本研究では, 右心房モデルと右心室モデルの連携駆動制御を目的として, マイコンボード (Arduino, Arduino MEGA 2560 Rev3) を用い, 空気圧駆動装置制御パルスコントローラを製作した (Fig. 2.14). 開発したパルスコントローラでは, 右心ポンプの拍動数 (pump rate), 右心房モデルと右心室モデルそれぞれの一拍動

周期あたりの収縮時間比 (systolic fraction), 収縮位相の遅延時間 (phase delay) を任意に調整できる. パルスコントローラから各駆動装置への信号供給, 空気圧駆動装置から右心房モデル, 右心室モデル空気室への空気供給の概要を Fig. 2.15 に示す.

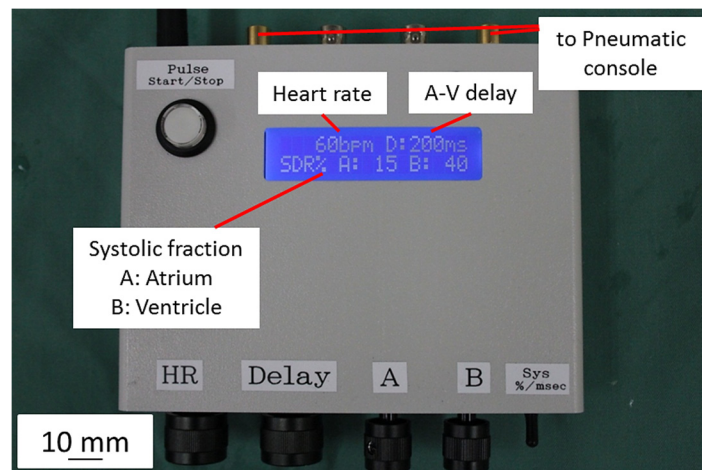


Fig. 2.14 空気圧ポンプ駆動制御コントローラ

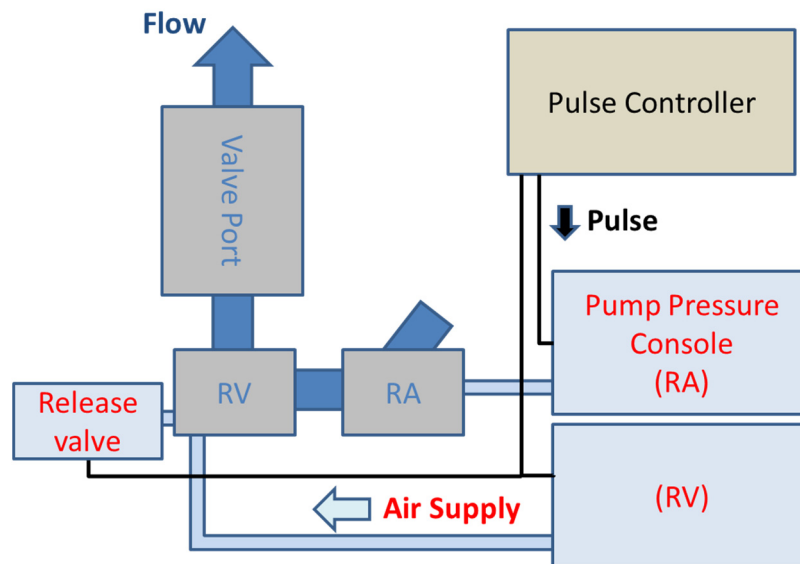


Fig. 2.15 回路駆動系概要図

## 2.2.4 拍動実験

本実験で用いる右心系血液循環シミュレータの基本構成は 2.2.3 項, 2.2.4 項に示したごとくである. 構築したシミュレータの右室流出路再建用弁評価への有用性, 有効性を検討するため, 基礎特性評価実験を行った.

一般に循環シミュレータを用いて試験を行う際には, 粘性流体である血液を再現するため作動流体として調製グリセリン水溶液を用いるが, 繰り返し行われる実験の再現性を鑑み, 作動流体には常温生理食塩水 (25℃) を用いた. 体重 10 kg 程度の小児相当の右心循環を再現するためポンプ拍出量を約 1 L/min とし, 右心循環の血圧条件を再現するよう回路末梢抵抗を固定し, 右心ポンプ駆動条件を設定した. 実験条件については Table 2.1 に示すごとくである. なお, 心房モデル空気室については, 自然な流体流入を再現するため, 陰圧をかけず能動的流入のみが起こるようにした. シミュレータの特性評価を目的とし, 試験弁には臨床規格の弁径 21 mm の機械式二葉弁 (St. Jude Medical, Regent) を使用し, 24 mm 径 Dacron 製人工血管 (Maquet, Hemashield) 内に 5-0 モノフィラメント糸 (Ethicon, プロリン) で縫着した後, 弁接続チャンバに取り付け, シミュレータの評価試験を行った. なお, 実験の再現性を確保するため, グラフト内部への弁の縫着, 回路弁接続部への固定は手技誤差を最小とすべく心臓外科医の手技のもと実際の術式に基づき行われた. 上記のグラフトはゼラチン処理が施されており, 表面からの血液漏れを防止する工夫がされているが, ゼラチンコーティングは流体管路における実験を繰り返し行うにつれて加水分解し, グラフト表面からの作動流体のリークが起こる. そこで本章では, 実験の前処理として工芸用ラテックス (クォー・ユー化成, L-5000) を 12.5% 水溶液とし, グラフト表面をコーティングし複数回の計測における再現性を維持した.

Table 2.1 シミュレータ駆動条件

Parameters			Values
Valve			Mechanical bileaflet
Working fluid			25°C saline
Pump rate	bpm		60
Systolic fraction	RA	%	15
	RV		40
Pneumatic driving pressure	RA	mmHg	5
	RV		25
Flow rate	L/min		1.2
Phase delay	ms		200

構築した右心系血液循環シミュレータにおいて、新たに開発した右心房モデル駆動時のシミュレータ循環への影響を検討するため、右心室ポンプ流出口と試験弁前部との間に電磁血流計プローブ（日本光電, FF-200T）を設置し電磁血流計（日本光電, MFV-2100）にて弁通過流量を、弁の上流側で右室圧に相当する圧力（right ventricular pressure; RVP）を、弁後流側より肺動脈圧に相当する圧力（pulmonary arterial pressure; PAP）をそれぞれディスポーザブル圧力トランスデューサ（日本光電, DX-300）にて測定した。右心系血液循環シミュレータパルスコントローラをポリグラフシステム（日本光電, PEG-1000）に接続して、血行動態データおよび各ポンプの駆動信号をサンプリング周波数 1 kHz でデータを記録した。また、パルスコントローラに LED 回路を接続し、弁挙動観測用チャンバの観測窓横に設置して心室ポンプ駆動時の LED の発光を弁挙動と同時に高速度ビデオカメラ（CASIO, EX-F1）により 300 fps で撮影した。取得データはソフトウェアを用いて解析を行った（Wolfram Research, Mathematica 10.0）。測定は右心房モデル非駆動時、駆動時それぞれについて行った。



## 2.3 結果

### 2.3.1 右心房モデルを有する右心系血液循環シミュレータ構築

2.2.2 項，2.2.3 項までに作製した回路構成要素によって，右心房 - 右心室連携駆動の一巡閉鎖型右心血液循環シミュレータが構築された (Fig. 2.16).

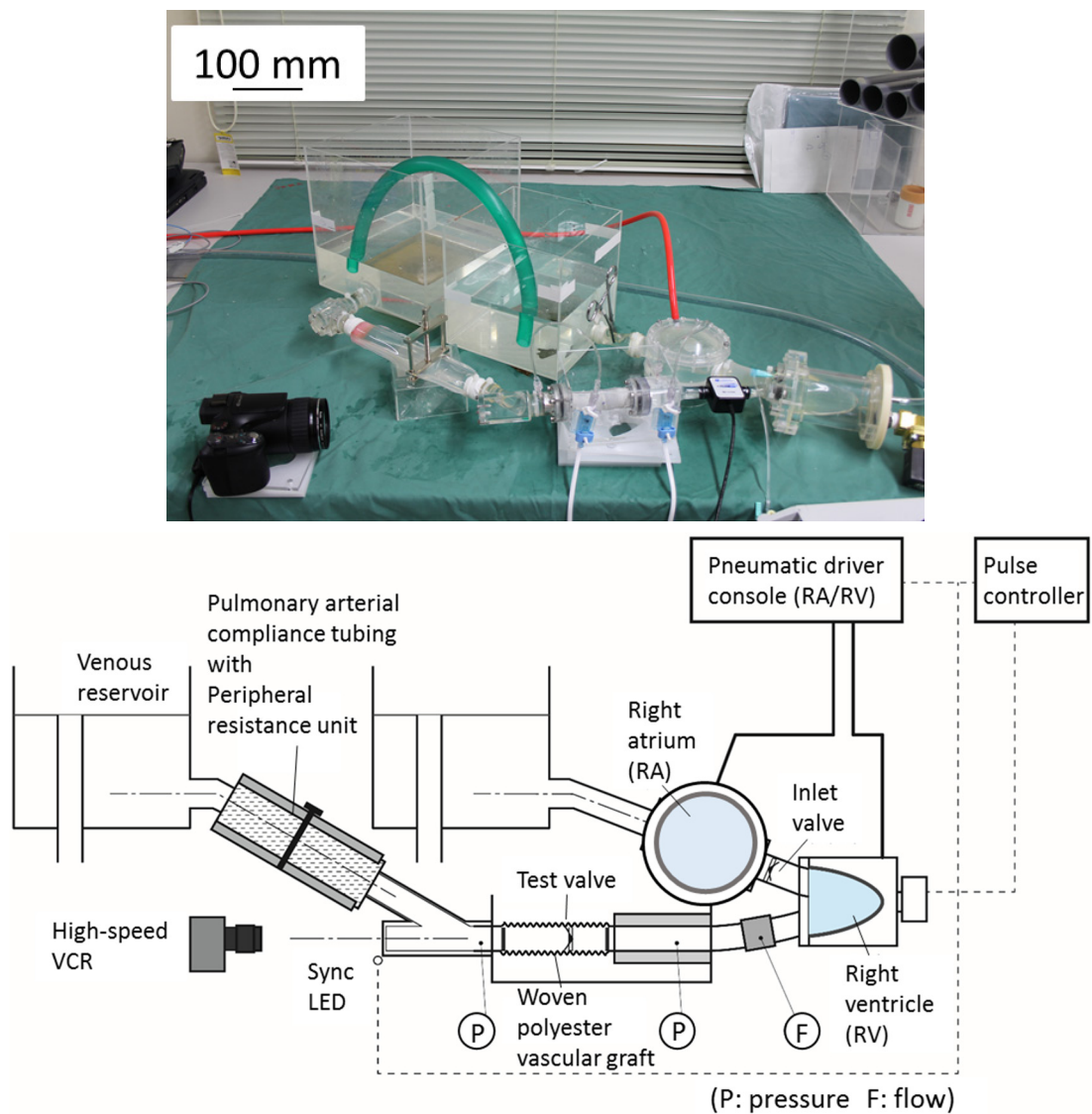


Fig. 2.16 本研究にて構築された右心系血液循環シミュレータ



### 2.3.2 右房収縮による圧力流量特性比較

右心系血液循環シミュレータにおいて、Fig. 2.17 に示すような右心房モデルの駆動時、非駆動時それぞれにおいて右室圧（RVP）、肺動脈圧（PAP）および右心房圧（RAP）が得られた（Fig. 2.18）。肺循環模擬試験によって control 時の状態として RVP 27/2 mmHg, PAP 26/7 mmHg, そして mean RAP 6 mmHg が達成された。そして、右心房モデル駆動時の平均肺動脈流量 1.36 L/min が得られた。弁前後圧較差（RVP-PAP）および弁通過流量をそれぞれ Fig. 2.19, 2.20 に示す。

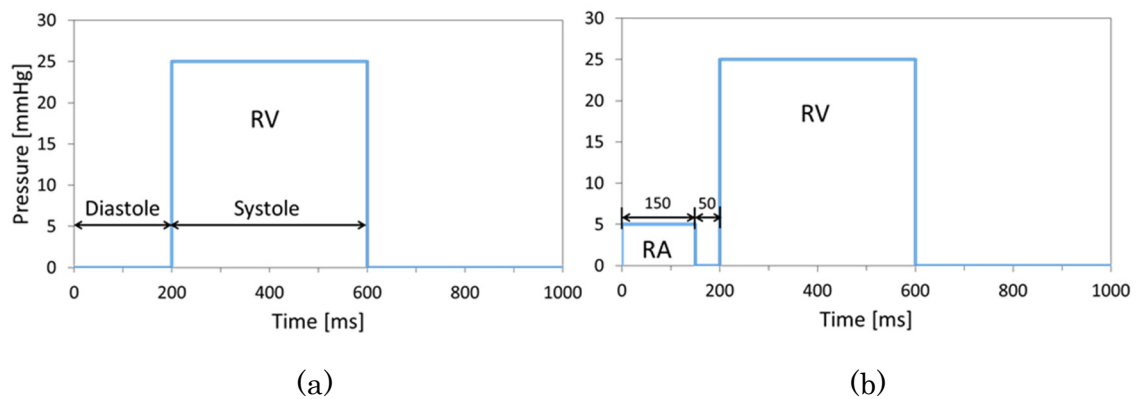


Fig. 2.17 右心ポンプ駆動条件（60 bpm）

(a) 右心房モデル非駆動時, (b) 右心房モデル駆動時

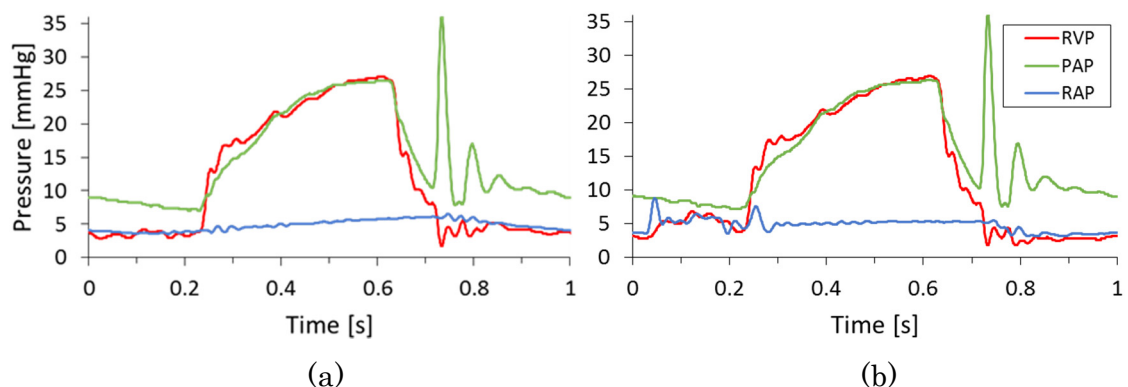


Fig. 2.18 弁前後および右心房駆動圧

(a) 右心房モデル非駆動時, (b) 右心房モデル駆動時

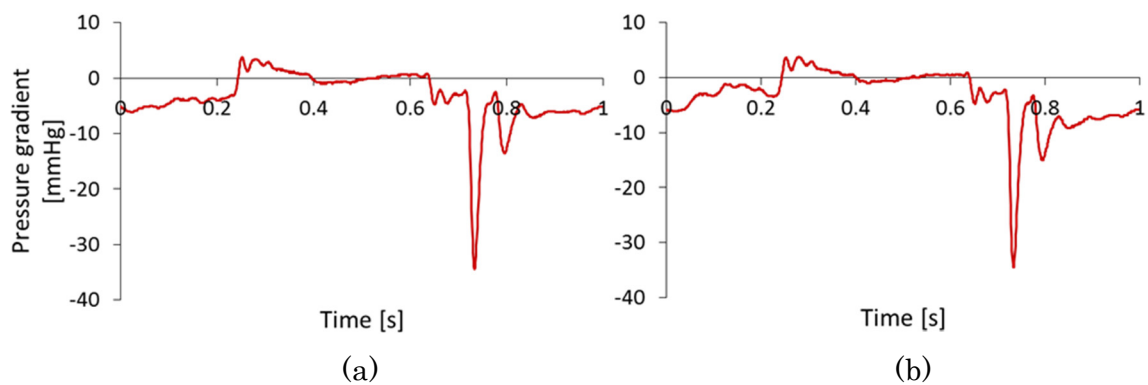


Fig. 2.19 弁前後圧較差

(a) 右心房モデル非駆動時, (b) 右心房モデル駆動時

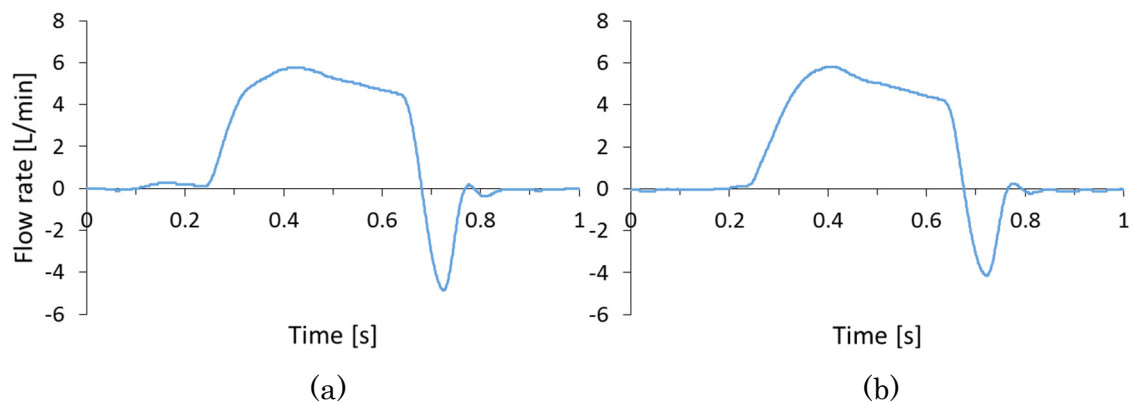


Fig. 2.20 弁通過流量

(a) 右心房モデル非駆動時, (b) 右心房モデル駆動時

また、心房収縮の有無による右心房の収縮期・拡張期ピーク圧の変化 (Fig. 2.21), 肺動脈部ピーク順流量・逆流量の変化 (Fig. 2.22), そして平均駆出流量の変化 (Fig. 2.23) を示す. Fig. 2.20-22 より, 右心房の収縮によって肺動脈弁閉鎖時の最大動的逆流量および拡張期心室陰圧が低減されることが示され, さらに右室拍出量が約 10%増大した (Fig. 2.23).

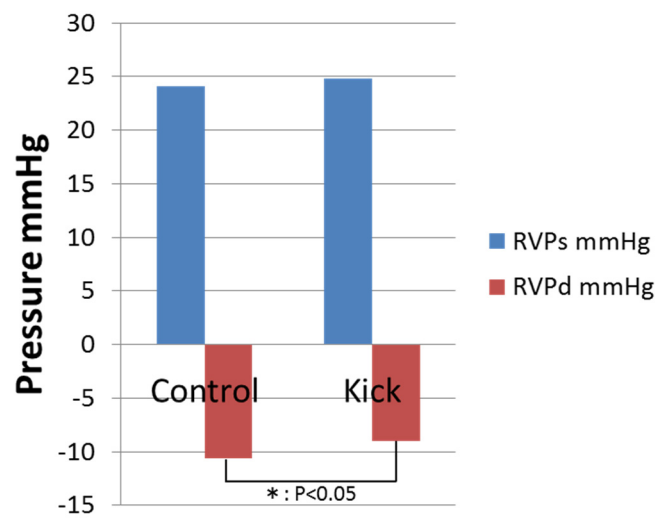


Fig. 2.21 右心室収縮期および拡張期ピーク圧

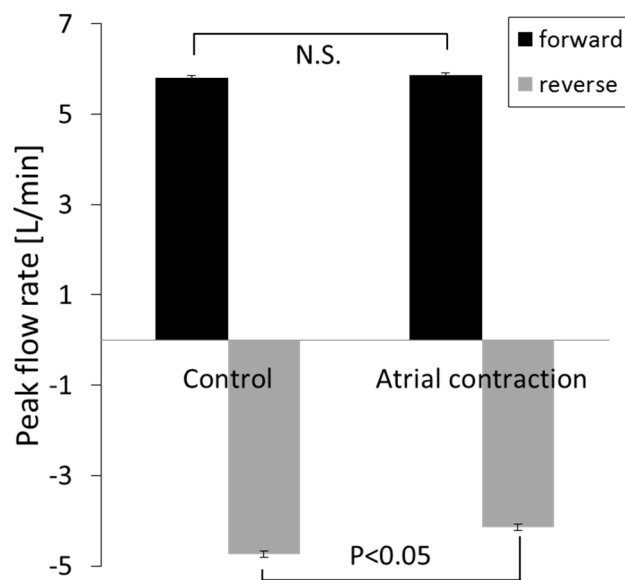


Fig. 2.22 肺動脈部ピーク順流量および逆流量

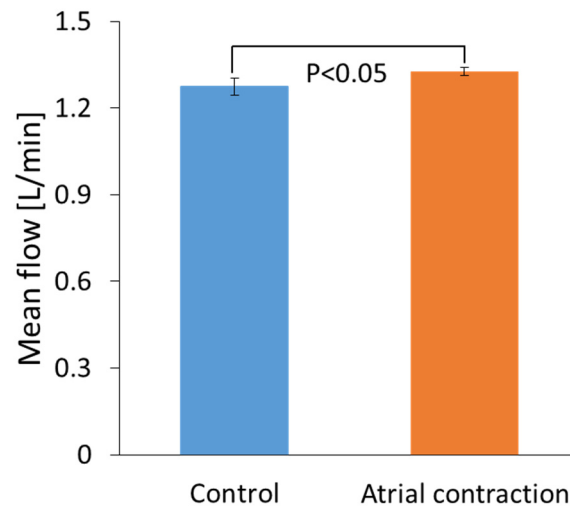


Fig. 2.23 肺動脈平均流量

高速度動画撮影より得られた 2 種の収縮形態における弁挙動動画から，1 心周期中における弁葉開口度の時系列変化 (Fig. 2.24)，弁葉運動速度 (Fig. 2.25) をそれぞれ算出した．右房収縮によって心室収縮終了後の弁葉閉鎖が早期に起こり，またその際の閉鎖速度が緩和された．

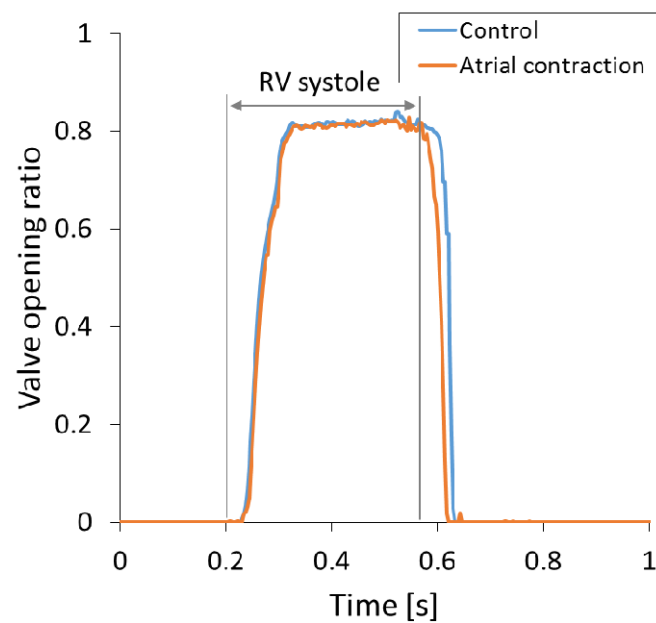


Fig. 2.24 弁葉開口度の時系列変化

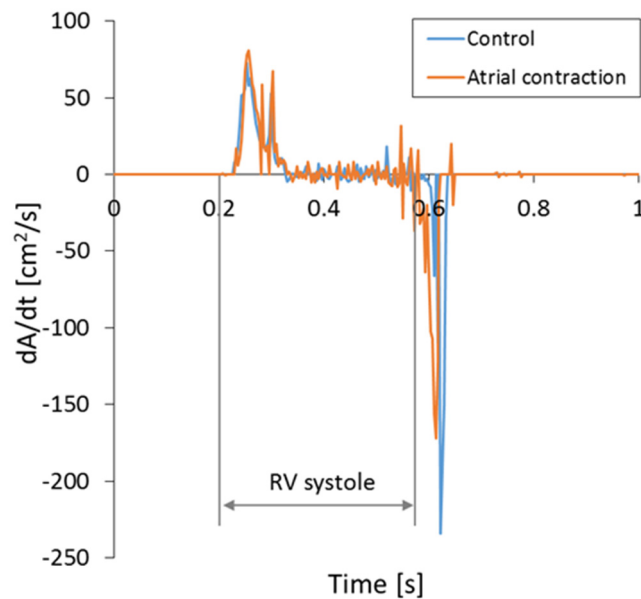


Fig. 2.25 弁葉開口度から算出した  $dA/dt$

## 2.4 考察

### 2.4.1 右心系血液循環シミュレータ改良

本章では，房室の力学的相互作用を制御可能な肺動脈弁評価のための模擬循環回路を構築した．システム構築に際して，まず弁接続部を含む心房・心室モデルによって肺循環要素の構造を再現した．次に，心室流入部圧と肺動脈圧を末梢抵抗モデルによって右室および肺動脈圧の生理学的正常範囲に調節した．肺動脈弁機能評価に先立ち，圧・流量，肺循環内での収縮タイミングや収縮時間の基本値の決定については文献を参考に，RVP を約 20-30/0-5 (Sys/Dia) mmHg，肺動脈流量を約 1.2 L/min，房室遅延時間を 150-200 ms として設定した．心房モデルとあわせて開発したパルスコントローラにより，右心房 - 右心室モデルの拍動数，収縮比，収縮位相を制御し，より生体に近い拍出形態を再現することができた．結果として，開発・改良した模擬肺循環系の通常状態として，RVP 27/2 mmHg，PAP 26/7

mmHg, mean RAP 6 mmHg, そして右心房収縮時の平均肺動脈流量 1.36 L/min を達成できた. よって, 生理学的条件で検証された評価系によって弁機能のシミュレーションが行えた. 加えて, 開発した模擬循環回路はポンプ拍動数, ポンプ出力に関係なく拍動抵抗特性がほぼ変化しない特性を有している. そのため, パラメータを変化させてもシミュレータの特性を考慮せず, 弁そのものの特性を流体力学的に定量評価することが可能である.

本章においては, ハンドメイド ePTFE 弁評価の前段階として, **Quality control** がなされている臨床規格の機械式二葉弁および **Dacron** 人工血管を用いて右房収縮の肺循環への影響を評価した. 一般に **Dacron** のようなゲルコーティングの高分子素材の人工血管は, 手術によって体内への植え込み後, 体内で加水分解が起こり, ゼラチンコーティングは一定期間で完全に消失する. しかし, 植え込み後 48-72 時間で人工血管周囲に血漿タンパク等が沈着し, 内膜新生が始まり, 組織が浸潤することで血液漏れが起こらなくなる. 今回用いた **Dacron** 人工血管に対しては, 独自にラテックスコーティングを行ったが, 本研究の方法が上記した生体内での現象を再現し, 測定の再現性を維持しつつグラフト表面からのエンドリークを低減させるのに有効であったと考えられる.

右心室 - 右心房モデルの駆動条件においては, 今回は健常心臓の収縮時間比, 位相遅れの再現しか行っていない. 心房 - 心室モデルの収縮遅延時間においては, 文献等に最適値の記載がなく 60 bpm における **phase delay** を 200 ms としたが, 生体において, 心房収縮の心機能に対する寄与は, 心電図上の **PQ** 時間により強く影響を受ける[70,71]. たとえば, 左心における **CRT** 治療においては, **PQ** 時間を極端に延長あるいは短縮させると, 心拍出量は低下する[72]. 模擬循環回路における右房収縮の再現においても, 右房 - 右室間の至適 **phase delay** の設定が非常に重要であると考えられ, 先天性心疾患の多種多様な循環状態における病態ごとの最

適ポンプ駆動条件においては更なる検討を要する。

また、今回の拍動実験では、回路の基礎特性の検討を目的として拍動数を 60 bpm に固定して測定を行ったため、小児のような高拍動数での循環下での弁応答に右房収縮がどのような影響を及ぼすかの検討を行う必要がある。しかし、低圧、低流量の循環下において、低拍動数での駆動は弁にかかる流体力は特に小さく、より弁にとって厳しい条件下で良好な開閉応答が確認できたことから、高拍動数駆動においても問題なく弁が機能することが予想される。

#### 2.4.2 右心房モデル駆動の圧力流量特性への影響

Fig. 2.18-20 に示した圧力流量波形データからは、右心房モデル駆動時には心房収縮パルスに同期した心房圧の上昇が観測された。右心房モデル収縮により生体右心系の拍動特性がよく再現されていると考えられる。Fig. 2.22 に示した右室圧拡張期および収縮期のピーク圧に関して、右心房モデルの駆動によって、右心室モデル拡張初期陰圧の低減が確認された。これは右心室モデル空気室に取り付けたソレノイドバルブによる拡張期陰圧コントロールが良好に機能しているためであると考えられる。また、右心房モデル収縮によって肺動脈弁部の動的逆流量の減少がみられた (Fig. 2.23)。さらに、Fig. 2.24 に示す平均駆出流量に関して、心房モデル駆動によって約 10% の流量増大が認められた。本章での機械式二葉弁を用いた右心拍動試験結果から、低圧循環下における心房の機能として、弁閉鎖の早期開始による閉鎖期の逆流を低減しうることを示した。心房収縮は空気圧駆動によって行われ、右室収縮期に同期制御され、またその拡張期圧への影響を模擬循環回路にて検討した結果、拡張末期の RVP の上昇と拡張初期の PAP の上昇が示された。したがって、RV への前負荷減少、肺動脈弁閉鎖促進に続く右心房収縮によって、

収縮期における RV の容積負荷が減少することが示唆された．低圧低流量での右心循環下においては，わずかな心房収縮が右室拡張の効率的な補助を行い，右心循環全体のブースタとしての役割を果たしているものと推測される．機械弁は弁葉の質量が大きいため，弁葉の動き出しには大きな力が必要だが，一度動き出せばその慣性力で速やかに閉鎖が行われる．その点で ePTFE 弁等の高分子製弁との挙動特性は異なるが，本章で構築・改良したシミュレータを用いて今後高度な右心循環再現下での ePTFE 弁の定量性能評価が行いうる結果が示された．右室流出路再建の評価においては右室の拡張機能も考慮する必要があるが，本シミュレータにおいては，モデル心房心室の駆動バランスを検討していけば，右室拡張能や拍出能力の調節が行え，小児先天性心疾患の幅広い循環動態を高度に再現した系での弁機能評価が可能となると考えられる．

## 2.5 小括

本章では，右心系血液循環シミュレータに関して，右心流入機構改善のため新たに空気圧駆動右心房モデルとその駆動制御系を設計・製作し，右心房 - 右心室モデルの連携駆動による拍動が圧力流量特性にどのような影響をもたらすか検討を行った．ハンドメイド ePTFE 弁評価の前段階としてまずクオリティコントロールが十分になされている機械弁を使用して，右房収縮の有無から循環動態の変化について流体力学的検討を行った．

右心房モデルの駆動によって，より生理的な循環状態での弁機能評価が行える可能性が示された．構築した右心循環シミュレータを用いて人工弁の定量評価が行えることが確認され，次章より ePTFE 製肺動脈代用弁の性能評価をすすめていく．





## 第 3 章

# 導管 bulging sinus 形状評価のための 定圧負荷逆流試験

### 3.1 目的

### 3.2 方法

#### 3.2.1 試験弁

#### 3.2.2 定圧負荷漏れ計測装置

#### 3.2.3 静圧負荷逆流試験

#### 3.2.4 導管変形解析

### 3.3 結果

#### 3.3.1 定圧負荷下での逆流特性

#### 3.3.2 内圧上昇に伴う導管壁面変形

### 3.4 考察

#### 3.4.1 bulging sinus 形状の逆流量への影響

#### 3.4.2 導管形状変形解析

### 3.5 小括

## 3.1 目的

前章までに、ePTFE 製肺動脈代用弁評価のための実機シミュレータの構築・改良を行った。本章では、血行力学特性評価の前段階として、ePTFE 弁形状改良試作モデルを作製し、まず基礎的な静的水力学特性を評価するため定圧負荷試験を行い、設計形状の差異が静的逆流量と弁葉の coaptation および導管 bulging sinus 部形状へ与える影響について検討した。

## 3.2 方法

### 3.2.1 試験弁

本章で用いた ePTFE 製 3 弁付導管は、形状改良のための試作モデルとして作製されたものである。2002 年から 2009 年までは、ePTFE グラフトを長軸方向に切開してシート状にしたのち、加熱下での陰圧吸引によって bulging sinus を形成、弁尖を縫着後に導管状に再縫合するという方法を用いていたが、小口径導管の作製が困難であり、導管形状が真円になりづらいなどの問題点があった。そこで、2010 年に導管を切り開くことなく加熱条件下に圧出形成で bulging sinus を作製する方法が開発され、以降新型導管として使用を開始して現在に至っている。弁葉形状および弁尖厚み、bulging sinus 形状の組み合わせで計 9 種類の試作モデルを作製している。Fig. 3.1 および Table 3.1 にそれぞれのタイプでの設計仕様を示す。

本章で使用した ePTFE 製弁は 3 種類であり、それぞれ導管壁面から bulging sinus 部中心までの短軸方向の深さを調節したものである。fan-shaped 形状と thin 弁葉の有効性について先行研究で明らかになっているため、本章では bulging sinus の設計形状の差異に着目し、弁葉が fan-shaped かつ薄い (modified cusp) もので導管形状が異なる Type A, C, G を選択した。なお、Type C の弁が現在臨

床で使用されている.



Fig. 3.1 設計仕様の異なる ePTFE 弁試作モデル

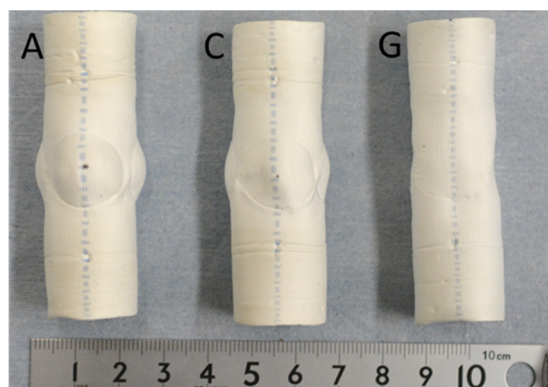


Fig. 3.2 本章で用いる 3 種の ePTFE 弁

Table 3.1 ePTFE 弁試作モデル設計仕様

Leaflet type		Sinus depth		
Shape	Cusp thickness	5 mm (++)	3 mm (+)	0 mm (-)
Fan-shape (+)	Modified	A	C	G
	Conventional	B	D	H
Fan-shape (-)	Modified	-	-	-
	Conventional	E	F	I

Conventional cusp of Fan-shape (-): 'Fukuoka Conventional-type'

### 3.2.2 定圧負荷漏れ計測装置

各種試験弁の右心系圧力負荷下での逆流特性の取得・評価のため、Fig. 3.3 に示すような、後負荷を 0-30 mmHg 程度まで調整可能な定圧負荷回路を構築した。回路は前負荷および後負荷リザーバタンク，弁付導管固定部（ $\phi 18$  mm）からなり，後負荷リザーバタンクの高さを変えることで任意の静圧負荷を設定できる。導管接続部前後はアクリル製ケーシングとなっており各弁葉の閉鎖時における弁尖部の接合を観測できるようにした。リザーバタンクからオーバーフローした作動流体はタンク下で回収され，人工心肺用ローラーポンプ（Stöckert, Multiflow Rollerpump）によって後負荷側リザーバに戻るようにした。

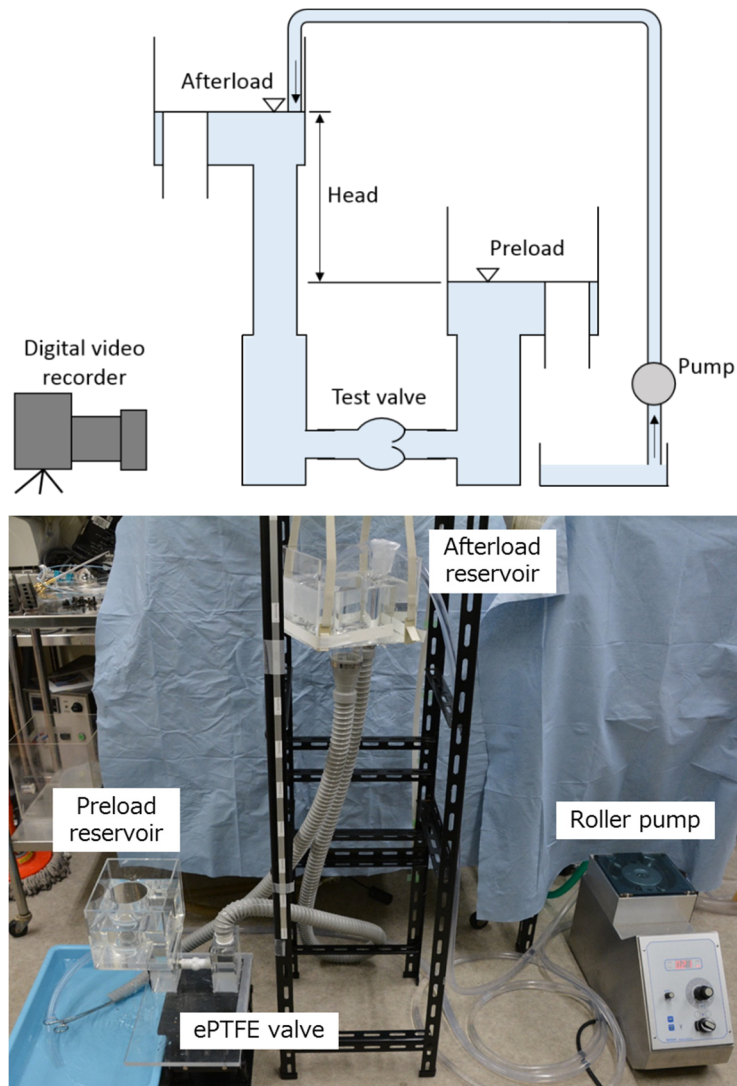


Fig. 3.3 静圧負荷漏れ試験装置

(top)模式図, (bottom)外観

### 3.2.3 静圧負荷逆流試験

試験弁前後を回路に接続し，絹糸にて結紮固定した．前負荷側水頭圧は 10 mmHg で一定とし，それに対して後負荷側リザーバの高さを変えることで圧較差を設定した．作動流体には常温水道水を用い，設計形状の異なる ePTFE 弁 3 種類（Type A, C, G）に対して，10 mmHg までは 1 mmHg 刻み，10 mmHg 以降は

10 mmHg 刻みとして 0-30 mmHg で後負荷リザーバ高さを調節して弁後流部側の静水压を増加させ、各後負荷条件時の前負荷側リザーバからオーバーフローした重量を計測した。電子天秤（AND, FX-1200i）を用いて重量法で 3 秒ずつ 3 回計測し、その平均値から弁の分時静的逆流量を算出した。同時にデジタルカメラ（Nikon, D7100）で流出側から弁断面を撮影し、弁葉接合部を観察した。

### 3.2.4 導管変形解析

拍動下では観察をしにくい、弁の内圧変動による導管壁面への影響を評価するため、後負荷圧を変化させた際の導管壁面形状の変形解析を試みた。

Fig.3.4 に示すように、Type A の導管壁面 bulging sinus 部に液晶プロジェクタ（EPSON, EB-1725）で格子状模様を投影した。後負荷リザーバを上昇させ、導管内部圧が 0-30 mmHg まで連続的に上昇する際の壁面形状を、デジタルビデオカメラ（Sony, α7II）を用いて 30 fps で観測した。取得した動画を連続静止画に変換し、各フレーム間における格子の形状変化をトレースし、導管形状の変形方向として矢印で表示させた（Wolfram Research, Mathematica 10.1）。

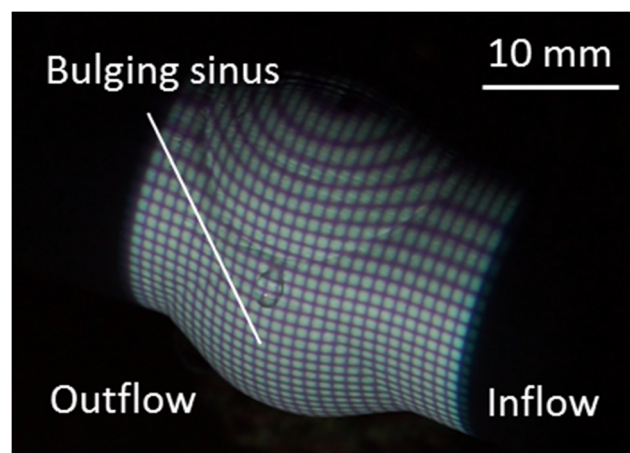


Fig. 3.4 ePTFE 導管 bulging sinus 上に投影した格子状模様

### 3.3 結果

#### 3.3.1 定圧負荷下での逆流特性

開発した試験系によって，3種の ePTFE 製肺動脈弁について，静圧負荷漏れ試験を行うことができた．Fig. 3.5 に，得られた ePTFE 弁 3 種における圧較差と逆流量の関係を示す．

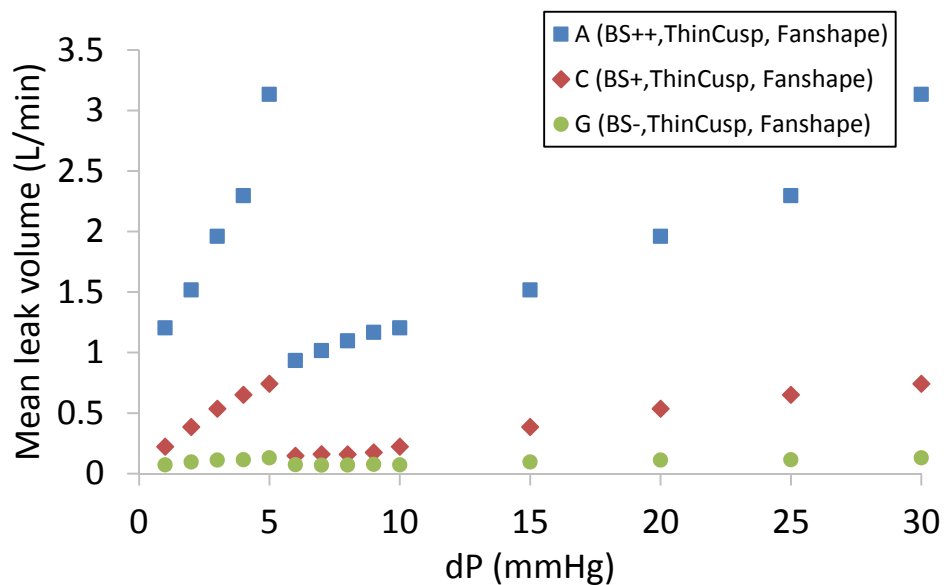


Fig. 3.5 3種の ePTFE 弁における圧負荷に対する逆流量

各弁での 0-30 mmHg までの静圧負荷試験結果の比較から，Type A の弁で常に逆流量が最大となった．Type G に関して，試験中のいかなる圧較差に対しても逆流量は最低値をとった．Type C では Type A，Type G の間の値をとったが，圧較差 5-10 mmHg 時の逆流量はほぼ Type G と同程度であった．いずれの弁についても，圧較差 6 mmHg で逆流量は最低値をとり，その後圧較差の増大に伴い逆流量も増加する傾向が認められた．また，Fig. 3.6 に示すように，0-30 mmHg まで各圧較差における 3 種の弁後流部側からの弁葉接合部撮影を行った．各弁は 5-6



mmHg 程度の圧較差によって弁葉が閉鎖し、逆流値が最低となったが、Type A では弁尖間に間隙が認められた。その後 Type A と Type C において後負荷上昇に伴い弁葉同士の接合不全をきたした。特に Type A においては弁尖間の間隙が顕著に大きくなる様子が観測された。

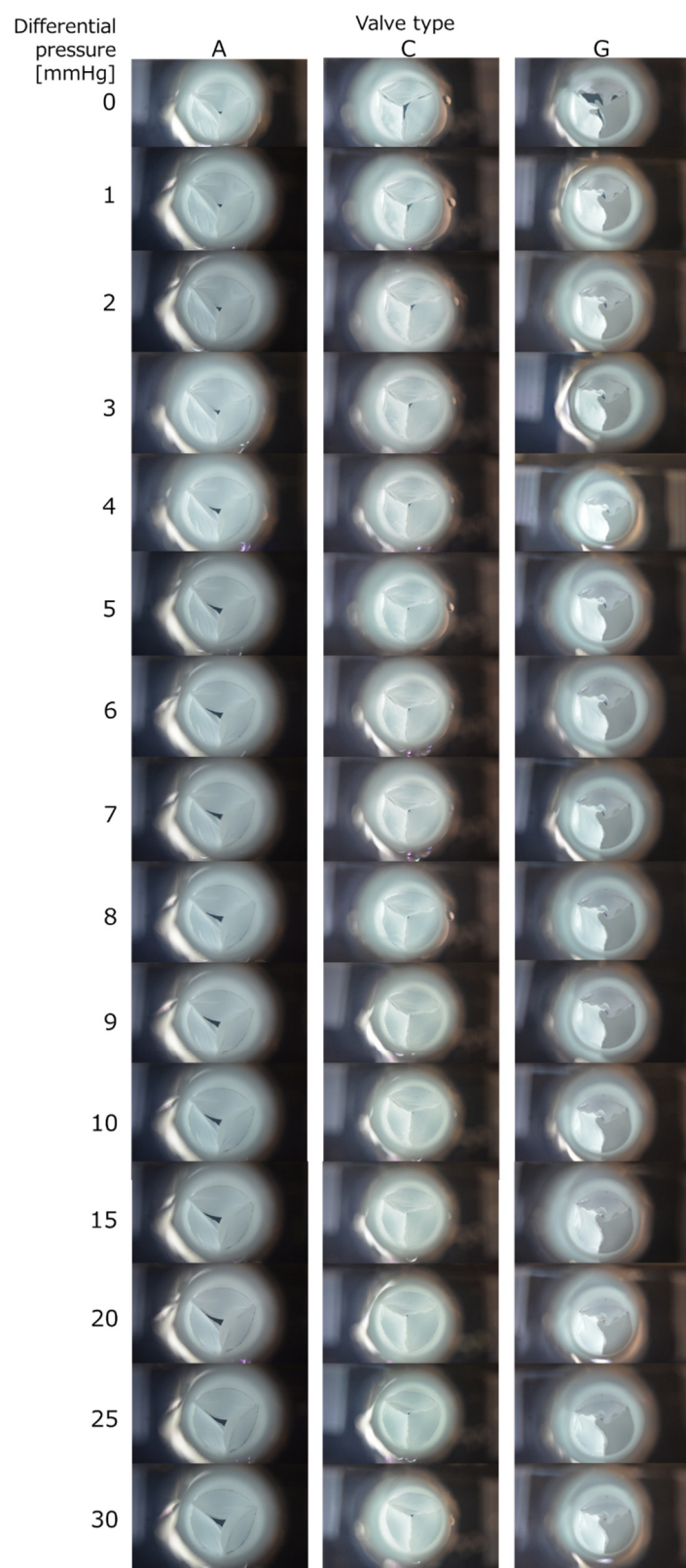


Fig. 3.6 弁後流側より観測した弁閉鎖時の弁尖接合

### 3.3.2 内圧上昇に伴う導管壁面変形

圧負荷による ePTFE 弁導管壁面 bulging sinus 構造の変形を Optical flow analysis の手法を用いて評価した。弁内圧を連続的に上昇させた際の導管変形の一例として Fig. 3.7 に示す。フレーム毎の各格子の変形方向を算出し、導管壁面形状の変形として図中緑色の矢印で表示させたものとなるが、導管 bulging sinus 部分において格子が短軸方向へ向かう様子が確認された。また、導管と sinus の接合部（S-T junction）付近に矢印が集中する様子も観測された。

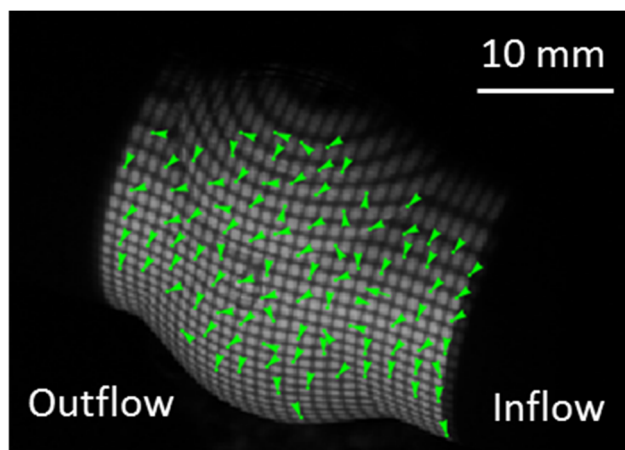


Fig. 3.7 内圧上昇による導管壁面の伸展（Type A）

## 3.4 考察

### 3.4.1 bulging sinus 形状の逆流への影響

定圧負荷試験の結果からは、Type G の導管において各後負荷条件で逆流量が最低値を示した一方、より深い bulging sinus を有することによって逆流が増大する結果となった。Type C については臨床で実際に使用されている設計形状であり臨床使用に許容できる範囲の逆流特性を示したが、Type A においては非常に大きな

逆流値を示した．弁後流部の弁葉観察からも，圧負荷上昇に伴う弁尖接合不全が認められ，特に **Type A** において，弁輪拡大によるものと思われる導管中心部の大きな間隙がみられた．

### 3.4.2 導管形状変形解析

弁内圧と導管形状の関連を検討するため，画像解析の手法によって導管壁面の変形を評価した．**Optical flow** 解析の結果から，圧較差の増大に伴って，導管 **bulging sinus** 部の短軸方向への伸展が観測された．陰圧加工によって作製された **bulging sinus** 部は他の導管部に比べて薄くなっているため，深い **bulging sinus** を有する **Type A** においては弁内圧上昇の影響をより強く受け弁葉接合不全の状態になり逆流量が大きくなったものと考えられる．よって，**Type A** で得られた逆流特性は，**bulging sinus** そのものが原因ではなく，**bulging sinus** 作製の際に生じた材料 **ePTFE** シートの局所的な薄肉部の存在と，圧負荷による薄肉部の過伸展によるものであると思われる．先行研究による報告[53]では，拍動下においては **bulging sinus** の存在は弁閉鎖の早期開始を促す効果が得られている．深い **bulging sinus** であっても，導管の伸展を防ぐことができれば良好な弁葉応答を達成しつつ逆流特性を改善できる可能性がある．例えば，外科用フェルト等による **bulging sinus** 部の被覆は導管の伸展を防止し，逆流を低減させるのに有効であると考えられる．

本章で用いた解析手法の限界としては，1 台のビデオカメラで取得された動画の 2 次元情報から平面ベクトルを表示させているため，導管の構造変形を立体的にとらえているわけではないという点が挙げられる．より詳細に弁葉や導管の変形を観測するためには，複数台のビデオカメラを用いて視差から 3 次元情報を算出す

る方法などがあげられる[73]. 今後はそれらの手法を用いることで、導管壁面変形あるいは弁葉挙動を 3 次元的にモデル化して、設計形状と逆流特性との定量評価から形状改良が行いうると考えられる.

### 3.5 小括

本章では、ePTFE 製弁改良における一つの指標となる bulging sinus 形状に着目し、静圧負荷時の弁閉鎖特性への影響を評価した.

ePTFE 製肺動脈代用弁の逆流特性を評価する方法を構築し、開発した静圧負荷装置による漏れ流量試験から、大きな bulging sinus を有する ePTFE 弁では、材料伸展による弁尖接合不全とそれに伴う逆流量の増大を示した. しかし、伸展を防ぐ工夫をすることによって、優れた弁葉応答性を維持しつつ逆流の低減を得られる可能性が示された.

次章では、第 2 章において改良を進めた右心模擬循環回路を用いて、拍動流下での弁血行力学特性を検討する.

## 第 4 章

# 小児右心循環模擬下での ePTFE 弁の血行力学性能評価

### 4.1 目的

### 4.2 方法

#### 4.2.1 右心模擬循環拍動試験

#### 4.2.2 血行力学特性評価

### 4.3 結果

#### 4.3.1 血行力学的特性評価

#### 4.3.2 弁葉開口面積比較

### 4.4 bulging sinus 形状の差異による血行力学性能についての考察

### 4.5 小括

## 4.1 目的

前章では，形状の異なる 3 種の ePTFE 弁において静的逆流特性を評価した．本章では，これまでに改良・再構築した右心模擬循環回路によって拍動下での弁の血行力学的動特性の評価を行った．

## 4.2 方法

### 4.2.1 右心模擬循環拍動試験

拍動流試験は，第 2 章と同様の回路構成とし，前章で用いた bulging sinus 形状の異なる 3 種の ePTFE 弁付導管の評価を行った．ポンプ拍動数は 60, 120 bpm の 2 種類とし，低駆動・高駆動時両方の弁葉特性を評価した．また，各条件における弁葉挙動を高速度ビデオカメラ（Casio, EX-F1）で 300 fps で取得し，弁葉開口面積の算出を行った（Wolfram Research, Mathematica 10.1）．

Table 4.1 シミュレータ駆動条件

Parameters			Values
Valve			ePTFE valved conduits
Working fluid			25°C saline
Pump rate	bpm		60, 120
Systolic fraction	RA	%	15
	RV		40
Pneumatic driving pressure	RA	mmHg	5
	RV		25
Flow rate	L/min		1.0
Phase delay	ms		200, 100

## 4.2.2 血行力学特性評価

弁の応答性に関して，測定によって得られる圧力流量データより以下の項目について算出し，評価指標とした[44].

### (1) 圧較差 (pressure gradient)

右心系においては，肺動脈弁を介した右心室と肺動脈の圧力の差である．この圧較差が小さければ心臓に負荷をかけずに弁の開閉が行えるため，右心機能に対する負荷を低減させるためには圧較差が小さい事が重要となる．

### (2) 逆流量

Fig. 4.1 に示すように，逆流量には動的逆流量と静的逆流量の 2 種類がある．これらは心臓代用弁の基礎的な逆流性能の評価指標として，それぞれ次のように定義されている．

#### a) 動的逆流量 (regurgitation)

弁の閉鎖挙動時の逆流量である．弁の応答性が良ければ弁閉鎖までの時間が短くなるため動的逆流量が減少し，逆に閉鎖応答時間が長くなれば動的逆流量は増大する傾向を示す．

#### b) 静的逆流量 (leakage volume)

弁の閉鎖後の漏れ流量である．静的逆流量が小さければ，構造的な間隙が少なく，逆に多ければ，弁がしっかりと閉鎖しておらず間隙が多いということになる．ただし，機械式心臓代用弁においては，弁閉鎖時の血栓形成を抑えるためにある程度の静的逆流量が必要であるとされている．



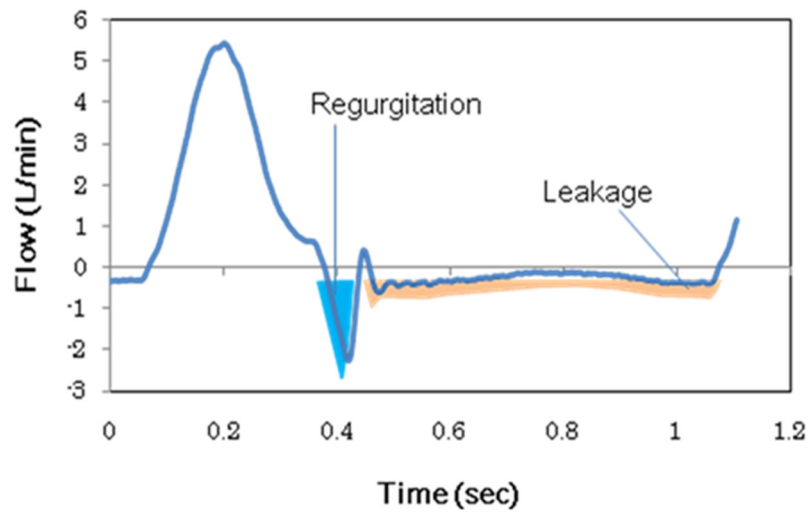


Fig. 4.1 静的逆流量および動的逆流量

### (3) 弁エネルギー損失

心臓のポンプ機能における有効な拍出を維持することができる弁の開発のためには、ポンプ流出弁のエネルギー損失を低減させる機能設計が重要である。すなわち、人工弁として生体の肺動脈弁機能を代替する際に、肺動脈系の血流受容に対して十分な血圧と血流量を拍出しながら心臓のポンプ仕事に対する負荷をできるだけ低減させることが求められる。心臓から拍出する非定常な血流では、流路に接続された人工弁などの抵抗要素による流体力学的エネルギー損失は、下に示す式(4.1)により求めることができる[74]。このとき、 $\Delta p$ は弁前後の圧較差、 $q$ は流量をあらわす。

$$E_{loss} = \int_{q < 0}^{q > 0} \Delta p(t) \cdot q(t) dt \quad (4.1)$$

本研究では、これらの流体力学的指標を用いて、弁通過にかかる心仕事総量に対する比率を各被対象弁において調べて比較検討した。

## 4.3 結果

### 4.3.1 血行力学的特性評価

小児右心模擬循環回路での血行動態評価より 3 種の ePTFE 弁付導管で得られた圧流量波形を Fig. 4.2 に示す。また、各弁における圧較差流量波形を Fig. 4.3 に示す。弁閉鎖時の最大逆流量は Type C で低値をとった。また、圧流量より算出した各弁における収縮期エネルギー損失を Fig. 4.4 に示す。大型の bulging sinus (Deep sinus) を有する Type A において、拍動数にかかわらずエネルギー損失は低値を示し、直管タイプ (without sinus) の Type G でエネルギー損失は最大となった。一方で、最大動的逆流量値は Type G において最低値をとり、Shallow sinus (Type C) において最大となった (Fig. 4.5)。

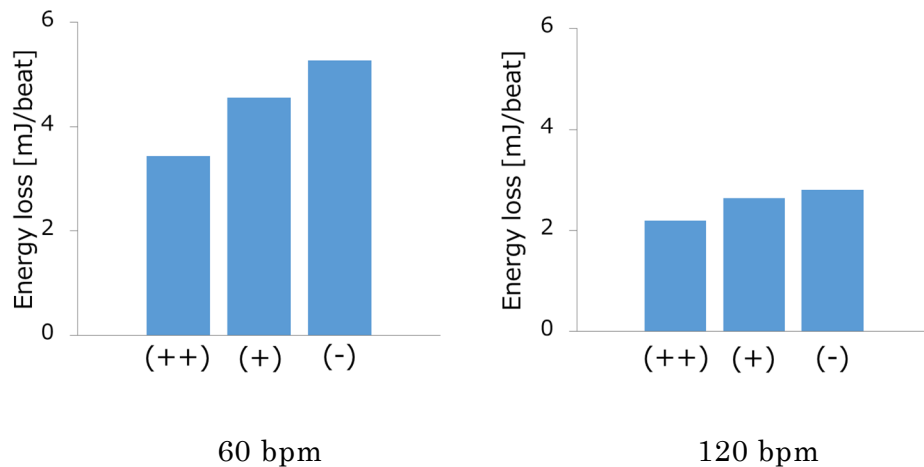


Fig. 4.4 3 種弁付導管における収縮期弁前後エネルギー損失

(++) Deep bulging sinus, (+) Shallow bulging sinus, (-) without sinus

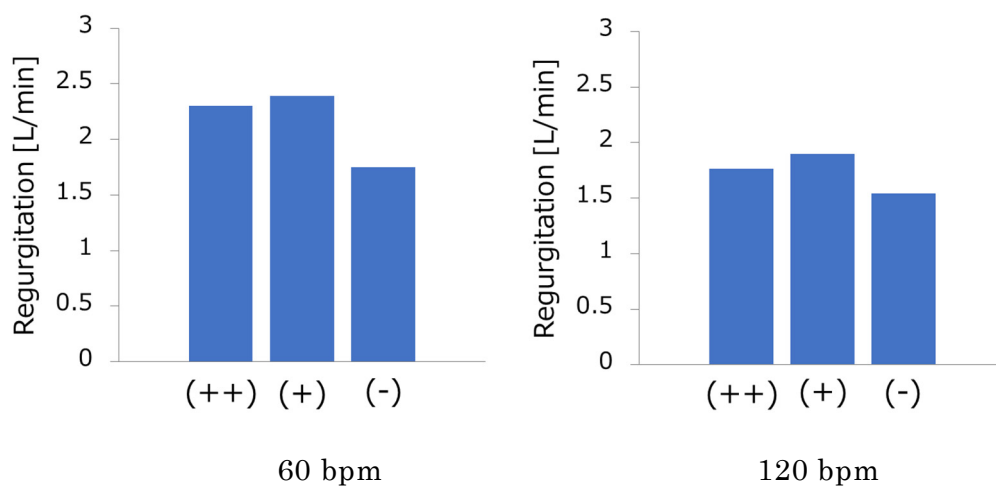


Fig. 4.5 3種弁付導管における最大弁閉鎖逆流量値

(++) Deep bulging sinus, (+) Shallow bulging sinus, (-) without sinus

#### 4.3.2 弁葉開口面積比較

高速動画撮影による弁葉挙動から算出した弁葉開口度時系列変化を Fig.4.6 に示す. 右心模擬循環での拍動条件下において, 拍動数にかかわらず Deep sinus (++) において弁口面積が増大した.

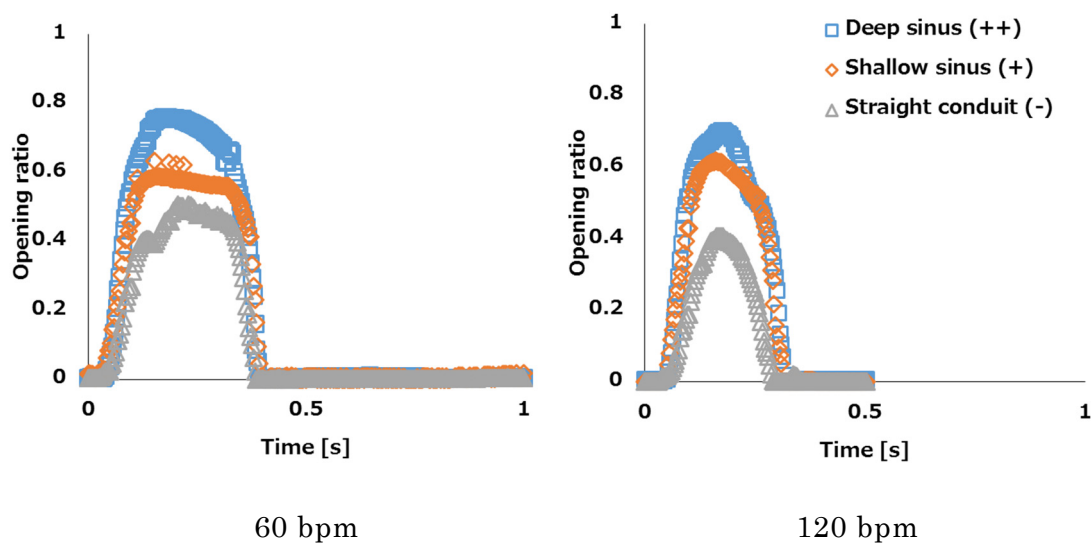


Fig. 4.6 各種弁における1心周期中の弁葉開口度変化

## 4.4 bulging sinus 形状の差異による血行力学性能についての考察

本章では bulging sinus の深さに着目し、第 2 章で構築した小児右心模擬循環回路を用いて小児右心循環の圧・流量条件の再現下のもと 3 種 (Deep sinus, Shallow sinus, Straight conduit) の ePTFE 製 3 弁付導管の血行力学特性の評価を行った。導管 bulging sinus の存在により、収縮期におけるエネルギー損失が低値を示し、bulging sinus の大型化によってさらなる損失の低減が得られた。また、動的逆流について、Straight と比して高値ではあったものの、2 種の bulging sinus 付導管に関しては大型 sinus において低値を示した。また、弁葉開口度については大型 sinus を設けることによって、拍動数にかかわらず Deep sinus において有効に開口面積の増大と、良好な閉鎖特性が得られた。これらは sinus 内の大きな渦流発達により弁葉の開閉が促進されたことによるものだと考えられる。

第 3 章でも述べたが、bulging sinus 構造は陰圧加工によって作製されているため sinus 部の材料 ePTFE は薄肉化する。bulging sinus の大型化による弁葉開放特性の改善と導管壁面および弁輪部の変形・過伸展との関連についてはさらなる検討を行い、最適形状の決定をすすめる必要がある。導管内で起こっている流体－弁葉間の現象を詳細に検討するためには、今後数値解析や粒子トラッキングの技術を応用が必要となると考えられる。また、本試験系では弁口面積解析のため、弁付導管は硬質のパイプに直線的に固定されたが、臨床での使用時には導管の両端は心室自由壁に沿って曲率をもって主肺動脈へと吻合されるため、生体内で使用する弁付導管の形状への影響も含めた評価を行う必要がある。しかしながら、生体への植え込み時の形状・位置については先天性心疾患の複雑さや個体差による差異が大きく、同条件での植え込みは現実的にはありえない。導管を直線的に回路

に接続するという，導管にとって理想的な状態での接続方法ではあるが，本章での評価手法は定量的に弁設計形状とその血行力学的有効性を示すことができる点で有効であると考えられる．手術手技によって起こる導管の形状変形による血行力学的性能への影響については，急性・慢性動物実験を実施しその臨床的安全性・信頼性評価を行う必要がある．

## 4.5 小括

模擬循環回路を用いて bulging sinus 形状に着目し，ePTFE 弁の血行力学的特性の評価を行った．bulging sinus を有することで拍動数によらず弁葉の開口面積が増大し，弁閉鎖の早期開始が得られた．

## 第 5 章

# 弁力学応答の数理モデル

### 5.1 目的

### 5.2 方法

#### 5.2.1 右心循環血行動態データ取得

#### 5.2.2 逆解析による弁挙動力学モデルパラメータ推定

#### 5.2.3 MCK モデル

### 5.3 結果

#### 5.3.1 模擬循環回路内圧力流量波形，逆解析によるモデルパラメータ推定

#### 5.3.2 圧応答の順方向解析

### 5.4 考察

#### 5.4.1 各種弁におけるモデルパラメータ比較

#### 5.4.2 MCK モデルの適切性

### 5.5 小括

## 5.1 目的

第2章において、空気圧式右心房モデルを新たに開発し、その拍動特性と循環動態への影響を検討した。また、第4章では改良したシミュレータを用いて ePTFE 弁付導管の拍動流血行動態試験を行い、bulging sinus の血行力学的有効性を示した。本章では、実験的モデルによる血行動態評価とあわせて、解析モデルによって弁設計形状とその血行力学的特性との関連を定量的に説明し、有効な弁設計指標を提案する方法を提案し、まとめる。

これまで、心臓弁や血管ストレスの力学的相互作用を定量的に説明する試みが行われてきた[65,75-79]。本章では、生体または模擬循環から取得した圧力流量から弁設計に有効な力学パラメータを定量的に推定する方法を提案し、改良を行う ePTFE 弁について弁葉開閉に伴う弁の力学的応答を定量的に評価するうえで重要なパラメータの相互作用を説明しうる解析モデルを構築し、弁挙動力学パラメータの算出と定量的評価を行った。

## 5.2 方法

本章におけるモデル解析は、

- (1) 試験弁設定，動物肺動脈弁取得
- (2) 循環モデルへの接続
- (3) 模擬循環計測
- (4) モデル構築
- (5) パラメータ算出

の5段階のプロセスで解析を行うべく実験をすすめた。以下に示していく。

## 5.2.1 右心循環血行動態データ取得

### (1) 試験弁設定，新鮮動物肺動脈弁取得

bulging sinus の血行力学的有効性および，その数理パラメータとしての差異を確認するため，導管形状の異なる 2 種の ePTFE 弁（直管，bulging sinus 付）を用意した．改良を進める弁との性能・パラメータ比較対象とするため，動物実験終了後，仔山羊（30 kg）から肺動脈基部を含む肺動脈弁を摘出した．

### (2) 循環モデルへの弁接続，右心血液循環シミュレータの構成

回路構成を Fig. 5.1 に示す．空気圧駆動右心室ポンプ，肺血管および肺血管抵抗モデル，静脈リザーバ，右心房コンプライアンスチューブからなる一巡回路である．試験弁は回路弁接続チャンバ内に接続される．摘出新鮮肺動脈弁に関しては，血管壁の固定のため，Fig. 5.2 に示すように血管周囲に外科用フェルトを巻き 4-0 モノフィラメント糸（Ethicon，プロリン）で縫合した．



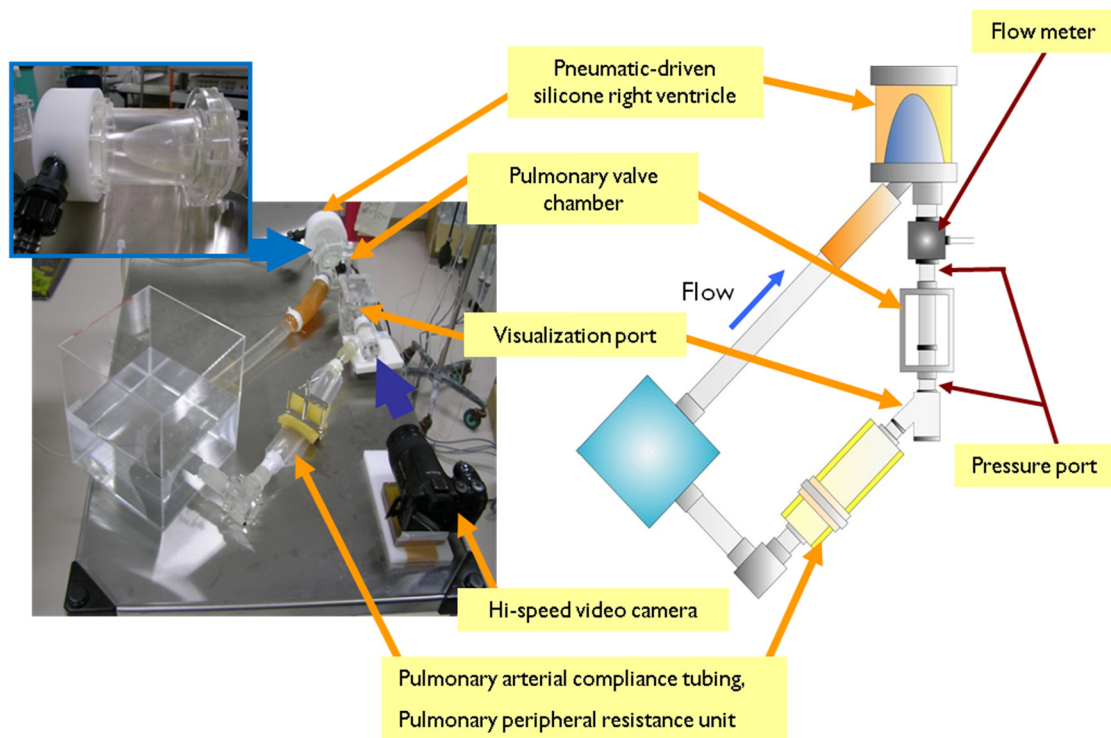


Fig. 5.1 右心系模擬循環回路

### (3) 循環模擬拍動実験

新鮮摘出肺動脈弁，直管型 ePTFE 弁，bulging sinus 付 ePTFE 弁（Fig. 5.2）の計 3 種をそれぞれ右心系血液循環シミュレータに接続し，同じ空気圧式右心ポンプ駆動下で比較し，血行動態データを計測した．右心拍出は約 1 L/min とし，健常肺循環の血圧条件を再現するよう肺血管モデルの回路末梢抵抗を固定した．小児および成人の循環状態を再現すべく，右心ポンプ拍動数は，60 bpm と 120 bpm との場合に設定し，右室モデル収縮時間比（%systole）を 35%とし，試験弁前後圧較差，通過流量を取得した．弁前後の圧力・弁通過流量は，弁接続チャンバの前後にディスプレイザブル圧力トランスデューサ（日本光電，DX-300）を接続し，また右心室ポンプ流出部直後には超音波流量計プローブ（Transonic，

ME16PXN) を接続, 超音波流量計 (Transonic, TS410) を介して計測した. これらのデータはポリグラフ (日本光電, PEG-1000) にサンプリング周波数 1 kHz で記録し, MATLAB R2007b (Mathworks) によって解析を行った. 実験条件を Table 5.1 に示す. また, 各弁について, 血行動態データ取得と同時に高速ビデオカメラ (Casio, EX-F1) を用いて弁葉挙動を 300 fps で観測・取得した.



Fig. 5.2 本章で用いる試験弁

(左から新鮮摘出動物肺動脈弁, 直管 ePTFE 弁, bulging sinus 付 ePTFE 弁)

Table 5.1 拍動実験条件

Parameters		Values
Working fluid		Saline
Pump rate	Bpm	60, 120
Systolic fraction	%	35
Right ventricular pressure	mmHg (sys/dia (mean))	36/-22 (13)
Pulmonary arterial pressure	mmHg (sys/dia (mean))	36/-0.5 (13)
Flow rate	L/min	0.89

### 5.2.2 逆解析による弁挙動力学モデルパラメータ推定

生体の血液循環系における圧力 - 流量応答は、血管系の弾性、抵抗などの力学的要素からなる負荷特性と、血液流入時にそれらの負荷と整合した心臓の血液拍出性能によって決定される。また、血液循環系内では、血管の内圧上昇や非線形な大変形などの材料力学的な特性や、心臓や血管の機能に影響を及ぼす交感神経や副交感神経系の制御反応によって、臓器や末梢組織への血流配分はさまざまに変化する。生体の血行動態をモニタする際には、血圧・血流量といった物理量を計測するが、心臓血管系を一つの機械的システムと考えれば、これらは血液循環系を構成するパラメータ入力に対する出力（順問題）としてとらえることができる。臨床現場では、血流量・血圧値などから医師の経験や知識に基づいて患者の状態を推測し、治療方法の選択が行われるが、これは血液循環系において出力されたデータからシステムの形態を同定し、血行力学的応答支配方程式を推定し、さらにシステムパラメータの変化によって再構成した系の応答を予測するというプロセス（逆問題）であると考えられる[80-82]。

生体血液循環系のモデル化においては、心臓・血管において計測される物理現象に基づいて系の調節パラメータを設定する方法がとられるが、ここでは、これらのパラメータを機械設計の最適設計手法に用いられる逆問題の解析手法（逆解析）によって定量的に評価することを試みた。

### 5.2.3 MCK モデル

弁通過流量 $q(t)$ に対する弁前後圧較差 $p(t)$ の応答を，弁挙動力学モデルのシステムを $S$ として，

$$q(t) \cdot S = p(t) \quad (5.1)$$

とおく．弁葉応答システム $S$ は，定常時には未知の定数要素からなると仮定すれば，離散時間 $t = t_i$  ( $i = 0, 1, 2, \dots, k$ )に計測された圧力，流量について，

$$Q \cdot S = P \quad (5.2)$$

$$Q = [q(t_0), q(t_1), \dots, q(t_k)]^T$$

$$P = [p(t_0), p(t_1), \dots, p(t_k)]^T$$

が成り立つ．ここで，添え字  $T$  は転置をあらわす．このとき， $S$ は式(5.3)に示すように $Q$ の一般化逆行列(\*)を使って，式(5.3)の $Q$ と $P$ の二乗誤差が最小になるようなシステムとして求められる．

$$S = Q^* \cdot P \quad (5.3)$$

$$Q^* = (Q^T \cdot Q)^{-1} \cdot Q^T \quad (Q \text{ の一般化逆行列})$$

弁葉応答性に関するモデルを Fig. 5.3 に示すような  $m$  (慣性)， $c$  (粘性)， $k$  (弾性) 要素によって構成されるモデル (MCK モデル) とおく．Fig. 5.3 の力学モデルの運動方程式は，次のように与えられる．

$$x(t) \cdot S_{\text{mck}} = f(t)$$

$$x(t) = [\ddot{x}, \dot{x}, x] \quad (5.4)$$

$$S_{\text{mck}} = [m, c, k]^T$$

ここで，離散時間  $t = t_i$  ( $i = 0, 1, 2, \dots, k$ ) に計測された変位と力について，下式(5.5)が成り立つ．

$$\begin{aligned} X \cdot S_{mck} &= F \\ X &= [x(t_0), x(t_1), \dots, x(t_k)]^T \\ F &= [f(t_0), f(t_1), \dots, f(t_k)]^T \end{aligned} \quad (5.5)$$

そこで，弁通過流量  $q$  とモデルの変位  $x$  を，また弁前後圧較差  $p$  をモデルの加振力  $f$  とそれぞれ対応させ，模擬循環回路での実験から得た圧較差 ( $dP$ )，流量 ( $Q$ ) データに基づきモデル入出力値を決定し，弁葉応答システム中の列ベクトル  $S_{mck}$  で表される弁葉応答性に関する抵抗パラメータを推定した．

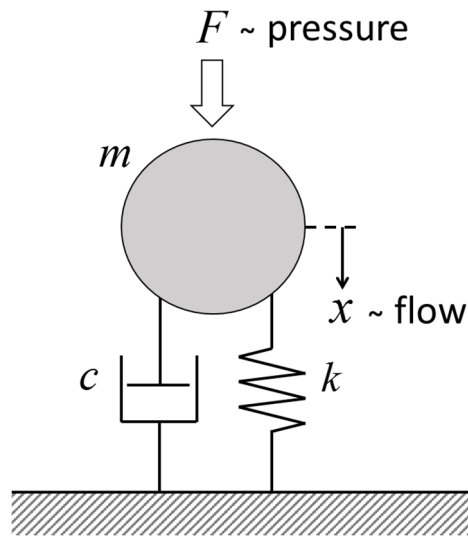


Fig. 5.3 弁葉応答性を表現する MCK モデル

## 5.3 結果

### 5.3.1 模擬循環回路内圧力流量波形，逆解析によるモデルパラ

#### メータ推定

模擬循環回路での測定により，各種弁の 60 bpm 時，120 bpm 時それぞれの圧力流量波形および圧較差流量波形が得られた（Fig. 5.4-9）．Table 5.2 に，圧・流量データより算出した各種弁のそれぞれの条件における収縮期弁前後最大圧較差（ $\text{sys}_{\text{max}} dP$ ），弁前後抵抗値（ $\text{sys}_{\text{max}} dP/Q$ ），そして流れの加速に対する圧較差（ $\text{sys}_{\text{max}} (dP/dt)/(dQ/dt)$ ）を示す．3 種の弁の中で，Native 弁が  $dP$ ， $dP/Q$ ， $(dP/dt)/(dQ/dt)$  のすべてにおいて低値を示した．Bulging 弁は Native 弁と Straight 弁の間の値をとったが， $(dP/dt)/(dQ/dt)$  については Native 弁とほぼ同等な値をとった．一方，Straight 弁ではすべての項目において他の弁と比して高値であった．

Table 5.2 血行動態より算出した  $dP$ ， $dP/Q$ ， $(dP/dt)/(dQ/dt)$

		Native	Bulging	Straight
<b>60 bpm</b>				
$\text{sys}_{\text{max}} dP$	mmHg	10	13.6	16.2
$\text{sys}_{\text{max}} dP/Q$		11.8	30.8	50
$\text{sys}_{\text{max}} (dP/dt)/(dQ/dt)$		6.7	5.8	12
<b>120 bpm</b>				
$\text{sys}_{\text{max}} dP$	mmHg	8.6	13	15.6
$\text{sys}_{\text{max}} dP/Q$		17.5	255	310
$\text{sys}_{\text{max}} (dP/dt)/(dQ/dt)$		11.2	12.1	30.5

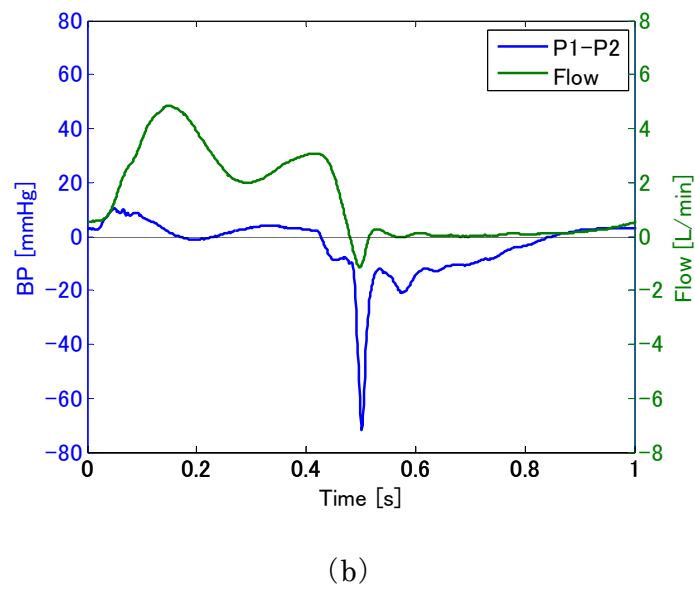
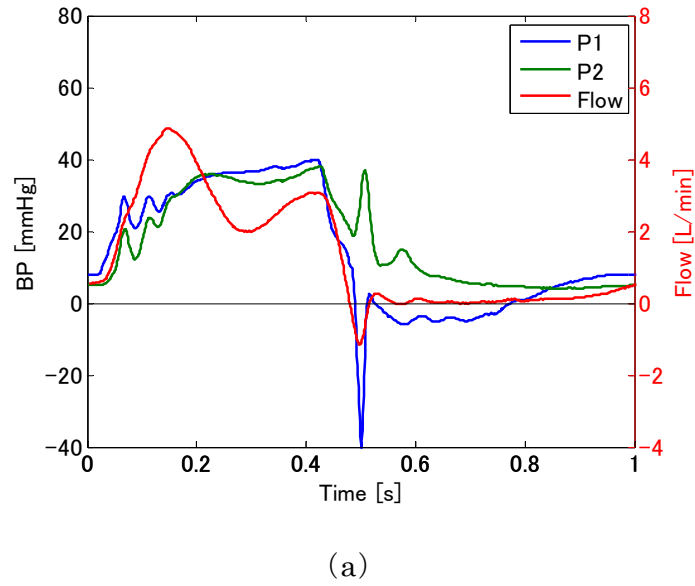
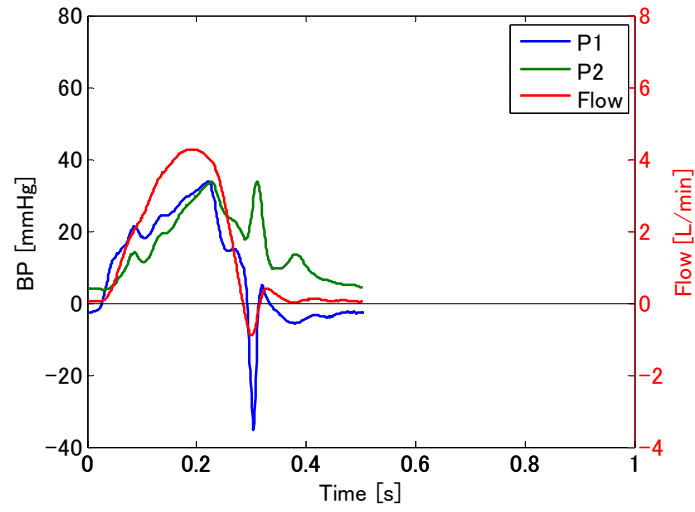
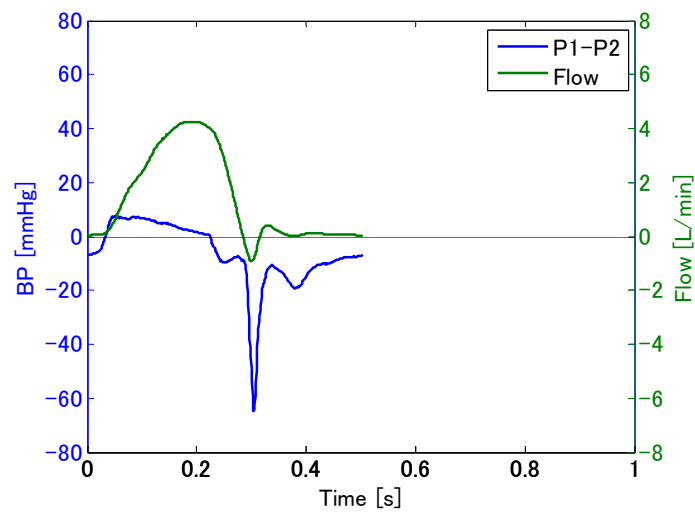


Fig. 5.4 摘出山羊肺動脈弁 (Native) : 60 bpm

(a) 压力流量波形, (b) 压較差流量波形



(a)



(b)

Fig. 5.5 摘出山羊肺動脈弁 (Native) : 120 bpm

(a) 压力流量波形, (b) 压較差流量波形



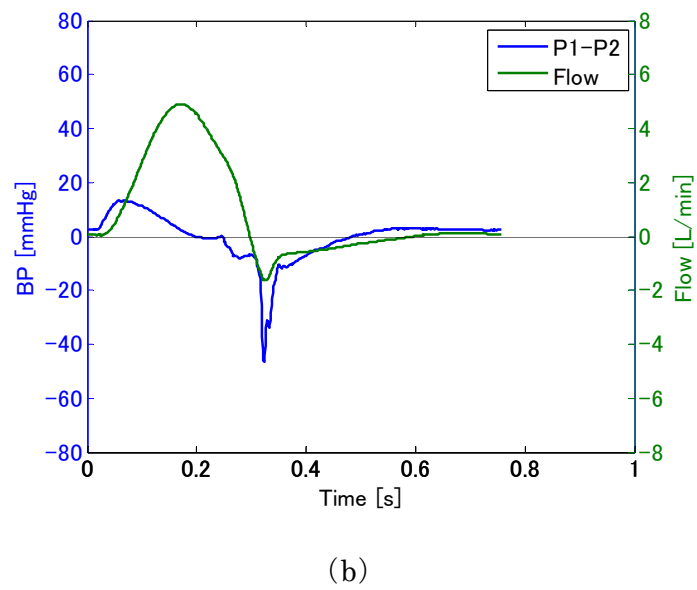
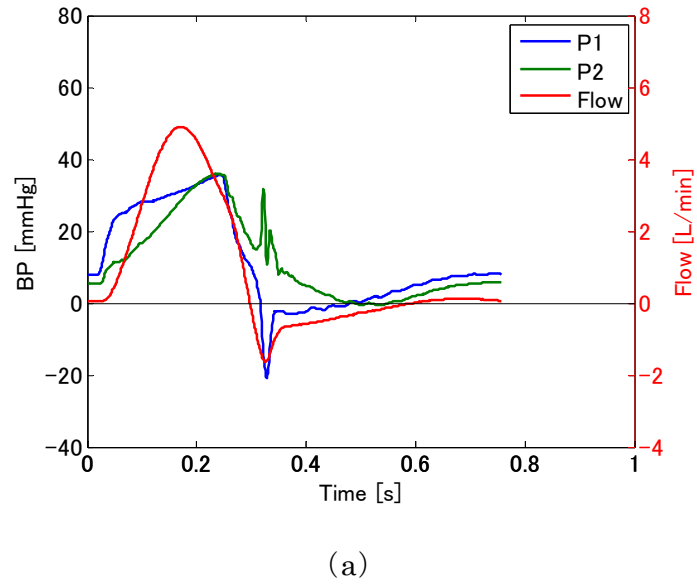
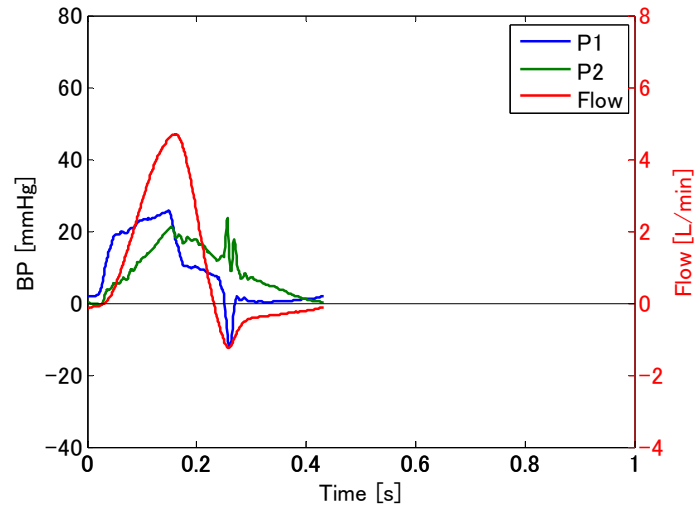
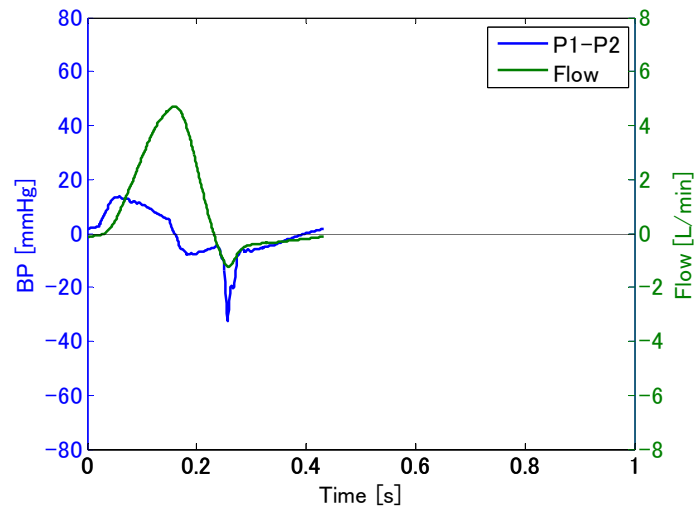


Fig. 5.6 Bulging sinus 付 ePTFE 弁 (Bulging) : 60 bpm

(a) 压力流量波形, (b) 压較差流量波形



(a)



(b)

Fig. 5.7 Bulging sinus 付 ePTFE 弁 (Bulging) : 120 bpm

(a) 压力流量波形, (b) 压較差流量波形

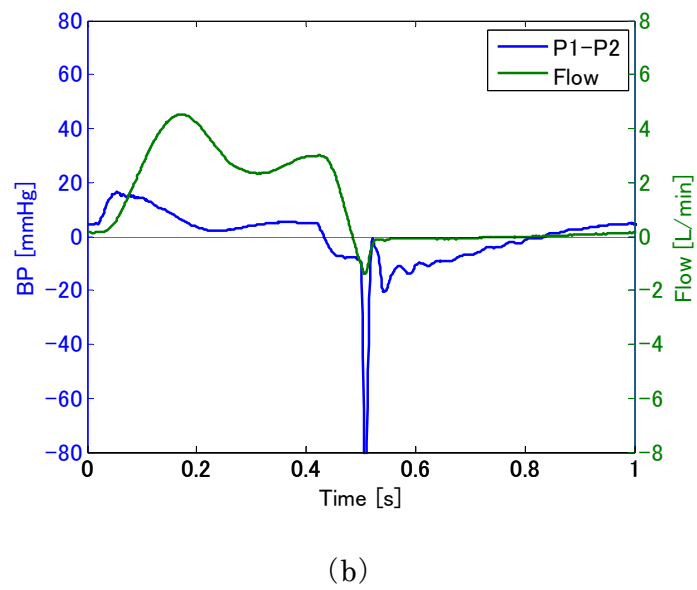
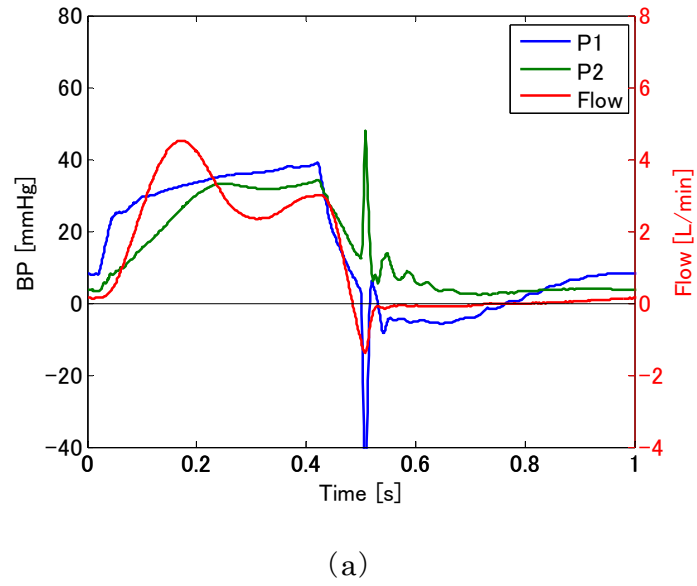
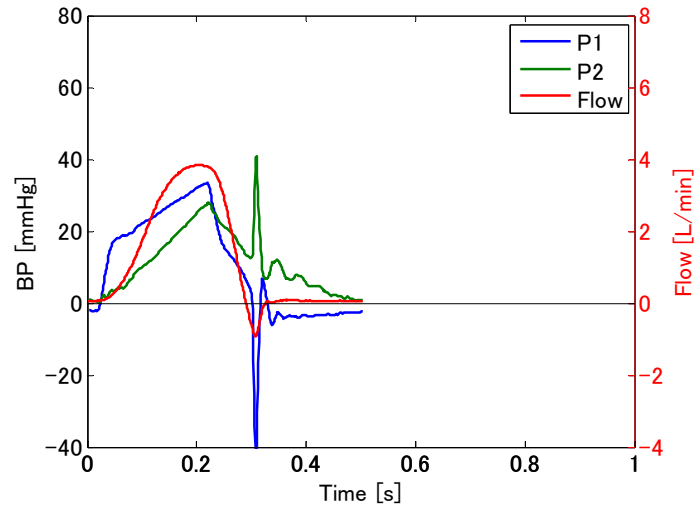
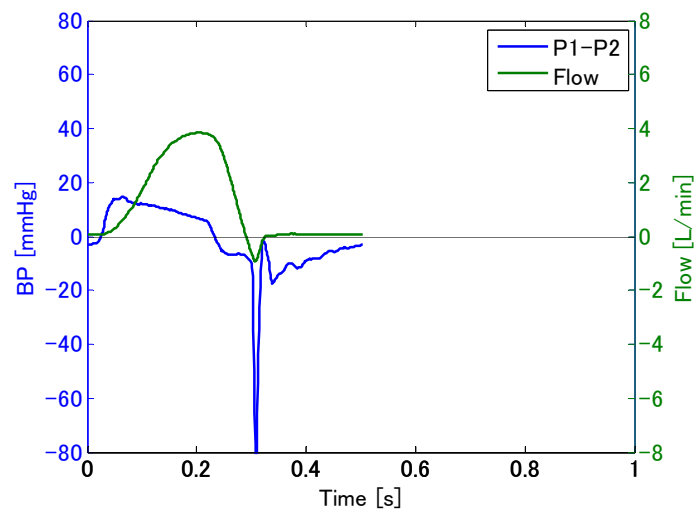


Fig. 5.8 直管型 ePTFE 弁 (Straight) : 60 bpm

(a) 压力流量波形, (b) 压較差流量波形



(a)



(b)

Fig. 5.9 直管型 ePTFE 弁 (Straight) : 120 bpm

(a) 圧力流量波形, (b) 圧較差流量波形

本章で用いた数理モデルは、弁葉の変位と流量との相関を仮定するものであった。そのため、模擬循環試験では、まず各弁について弁葉開口面積および弁通過

流量を取得し、その関連について検討した。Fig. 5.10 に示すように、標準化した弁葉開口度と流量との間には相関があった。よってこれら 2 つのパラメータの線形性を仮定した上で逆解析による  $m$ ,  $c$ ,  $k$  要素算出を行った。得られた血行動態データの収縮期圧較差・流量の関係に基づき、弁挙動力学モデルのシステムベクトル  $S$  のモデルパラメータ  $m$ ,  $c$ ,  $k$  を逆解析にて算出した各種弁のモデルパラメータ値を Table 5.3 に示す。また、各種弁の慣性パラメータ、粘性パラメータ、弾性パラメータの比較を行った (Fig. 5.11)。Bulging 弁は Straight 弁と比べてすべてのパラメータが低値を示した。さらに、粘性パラメータ  $c$  については Bulging 弁において最低値を示した。

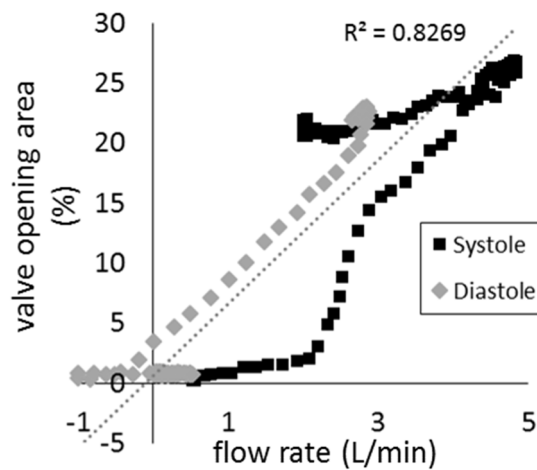


Fig. 5.10 1 心周期内の弁葉開口率と弁通過流量との関係 (Bulging, 60 bpm)

Table 5.3 逆解析により得られた MCK パラメータ

Parameters		Values		
		Native	Bulging	Straight
$m$	mmHg L <sup>-1</sup> min <sup>-2</sup>	0.136	0.174	0.210
$c$	mmHg L <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>	0.404	0.342	1.301
$k$	mmHg L <sup>-1</sup>	3.514	6.663	8.794

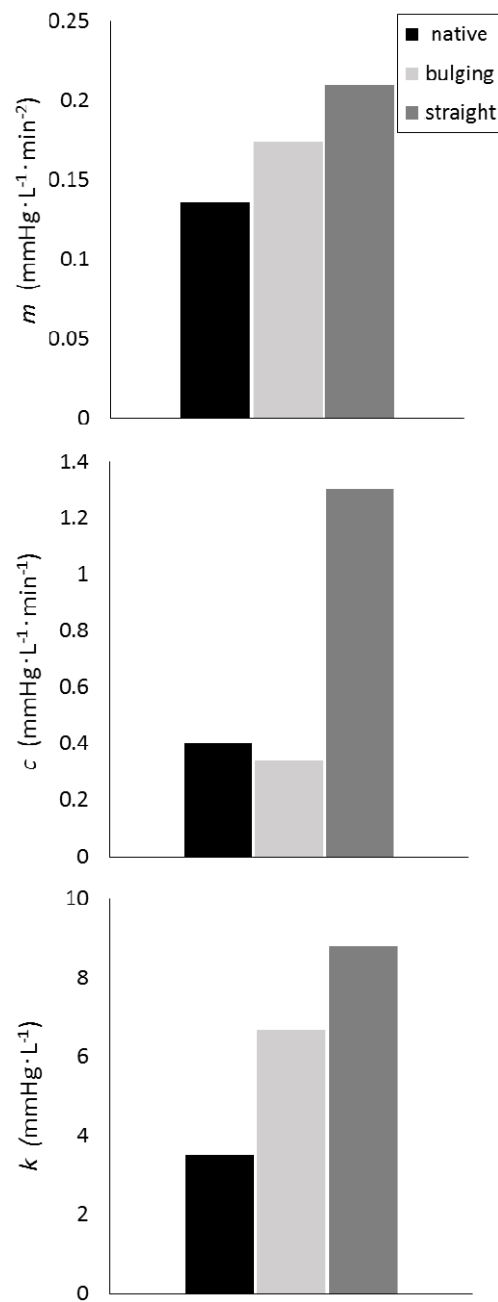
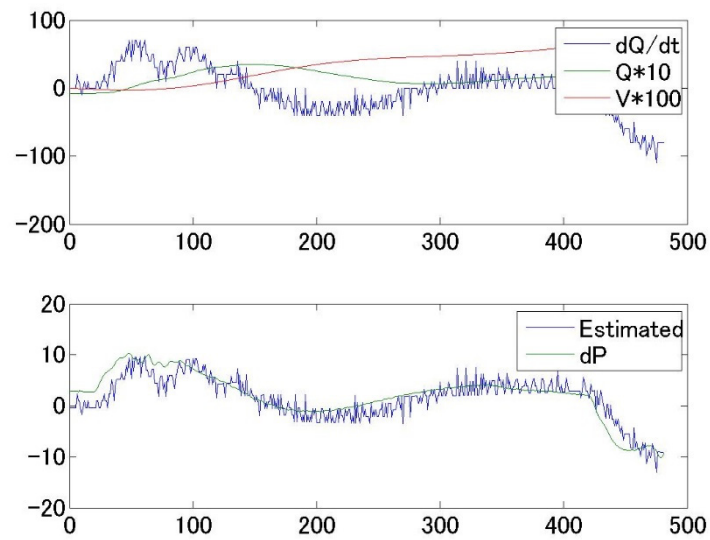


Fig. 5.11 各種抵抗パラメータ比較

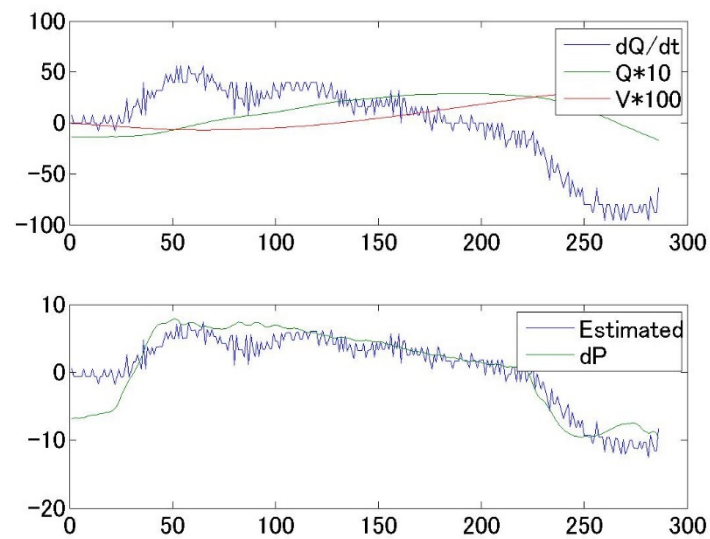
### 5.3.2 圧応答の順方向解析

各種弁について拍動数 60 bpm, 120 bpm 時に求められたモデルパラメータについて順方向に再解析することで、圧較差の応答について模擬循環回路での実測

値とモデル再解析による予測値の比較を行った (Fig. 5.12-4). その結果, 圧応答について, モデル再解析波形は実測波形をよく再現した.

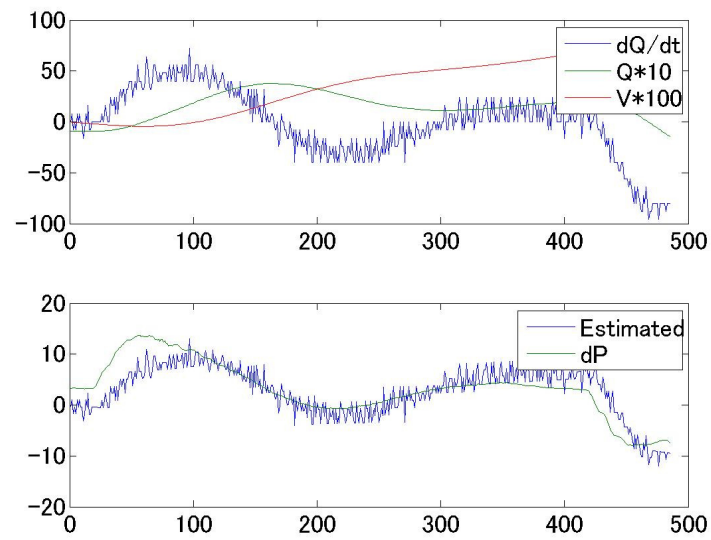


(a)

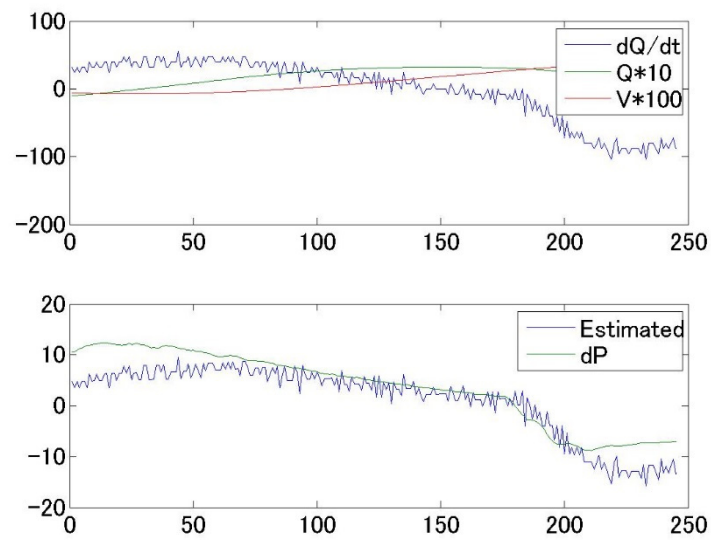


(b)

Fig. 5.12 モデル圧応答 (Native) : (a) 60 bpm, (b) 120 bpm



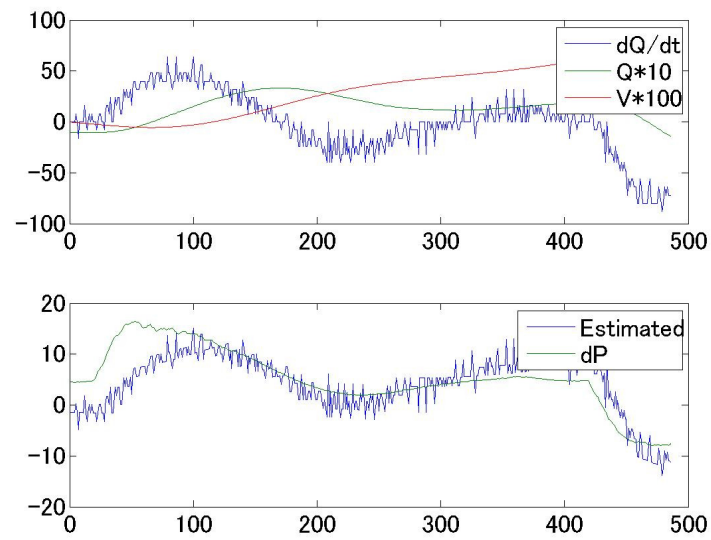
(a)



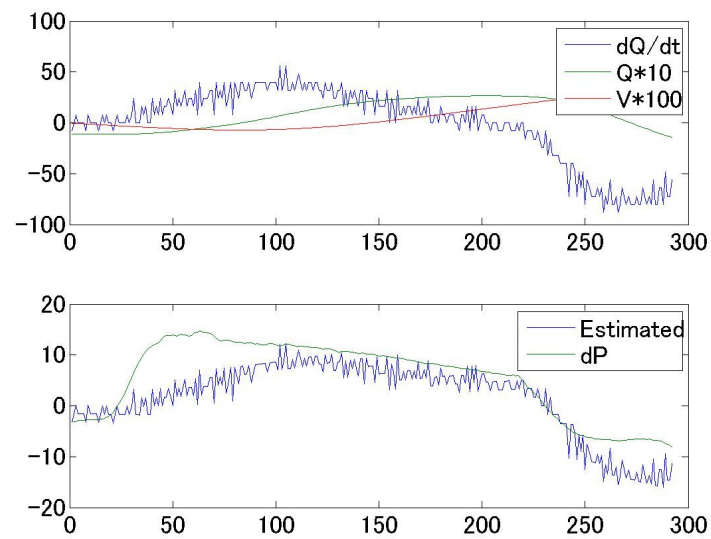
(b)

Fig. 5.13 モデル圧応答 (Bulging) : (a) 60 bpm, (b) 120 bpm





(a)



(b)

Fig. 5.14 モデル圧応答 (Straight) : (a) 60 bpm, (b) 120 bpm

## 5.4 考察

### 5.4.1 各種弁におけるモデルパラメータ比較

本章では，摘出新鮮動物肺動脈弁（Native），bulging sinus 付 ePTFE 弁（Bulging），直管型 ePTFE 弁（Straight）について，導管設計とそれに関連する弁葉挙動を説明するため，弁葉の力学モデルを構築し，逆解析の方法を用いてモデルパラメータを算出した．MCK モデルを用い，弁前後圧較差（ $dP$ ）と弁通過流量（ $Q$ ）間の相互作用を定量的にモデル慣性・粘性・弾性項と関連付けることができた．

ePTFE 弁開発におけるわれわれの目的は，定量的評価に基づき形状設計の方向性を示すことであった．よって，弁葉形状や材質の違いによるパラメータの変化は設計の方向性を決定するのに有効な因子の一つとなりうる．慣性・粘性・弾性抵抗を表す  $m$ ， $c$ ， $k$  パラメータの増加は，モデル右辺として与えた圧較差の増加と関連する．つまりモデルパラメータが低値を示すことが，弁葉応答特性が良好であることを表していると考えられる．さらに本章の結果から，モデル式中の微分項と係数との相互関係は，弁葉開口面積と弁通過流量と関連していることが示唆された．

モデル式中で，流量の一回微分項の係数として算出される粘性項の比較から，Native 弁と Bulging 弁においてその差はわずかであった．パラメータ  $c$  はモデル内におけるダンパ要素であり，よって，パラメータ  $c$  の変化は流れの加速に対する抵抗性の変化を表していると考えられる． $c$  に関して Bulging 弁と Straight 弁間では大きな差があり，血行動態データより算出して Table 5.2 に示した  $(dP/dt)/(dQ/dt)$  の変化においても同様であった．よって，算出されたパラメータ  $c$  は弁前後での流れの加速によって生じる血行力学的抵抗を推定する指標になり

うると考えられる．一方，パラメータ  $k$  は Fig. 5.11 に示すように変化し， $dP/Q$  より得られた弁前後抵抗値もパラメータ  $k$  と同様の特性を示した．したがって，パラメータ  $c$ ， $k$  は弁の動的抵抗の推定に有効であり，弁設計の決定因子として用いることができる可能性が示された．Straight 弁と Bulging 弁のモデルパラメータを比較すると，Bulging 弁においてすべての抵抗要素値が Straight 弁と比べて低値をとり，Native 弁に近い値をとった．すなわち，導管に bulging sinus を持たせることによって弁葉応答性が向上するという先行研究における報告[53, 65]を，今回構築した解析モデルにおいても支持する結果となった．

先行研究では，bulging sinus の血行力学的有効性を弁前後エネルギー損失と逆流の観点から示した[53]が，本章では，弁葉開放から閉鎖期にかけての動的応答性を表す線形数理モデルを構築した．本章での試験および解析で対象としたのは収縮期のみである．しかしながら，臨床に供される肺動脈代用弁設計でより重要とされるのは心室弛緩期の弁閉鎖特性であるため，弁葉や bulging sinus 形状，弁葉接合部のデザインの評価に有効なパラメータを提案する必要がある．また，本試験系では作動流体として常温生理食塩水を用いているため，粘性流体が弁葉挙動や血行動態にどのような影響をもたらすかを今後検討する必要がある．弁葉または弁尖の振動的なふるまいについても粘性条件を整えることで模擬循環によって評価できると考えられる．さらに，より多くの種類の ePTFE 弁での評価を模擬循環と動物実験によって行う必要がある．

#### 5.4.2 MCK モデルの適切性

本章では， $m$ ， $c$ ， $k$  の各要素から弁葉挙動の力学的応答を，線形モデルを用いて推定することを試みた．しかしながら，逆解析の手法では系の出力からモデル

に合うようにパラメータを推定するため、用いるモデルの妥当性が重要となる．各種弁における弁設計パラメータについて、順方向に再解析することで、逆解析により算出されたモデルパラメータの一意性について再検討を行い、設定したモデルの適切性について検証を行った．具体的には、圧較差波形の応答についてモデルパラメータ再解析波形と模擬循環回路での実測値の比較を行い、MCKモデルの適切性を検討した．結果、各種弁のすべての拍動条件の場合の圧応答に関してモデル再解析波形は実測波形を概ねよく再現する結果となった．モデルの式に微分項が含まれるため波形が振動的であり、また、再解析波形の圧上昇の立ち上がりに遅延が見られるが、拍動流下で抵抗要素の線形性を仮定し最小二乗近似によって各要素を推定する逆解析の手法において、再解析波形が発散することなく実測波形を再現できたことから、構成したモデルが少なくとも適切性を有していることを意味している．

本研究で提案した、弁葉開閉に関する弁の力学的応答を表すためのモデルは一次の線形モデルであったが、生体血管内では脈波の反射など非線形な圧力-流量応答が見られる．また、モデルで表現した弁葉挙動は1枚の弁葉に対するものであるが、実際の導管内部では、3枚の弁葉が独立に動作しているため、それぞれの弁葉挙動の相互作用についても考慮する必要がある．今回提案したモデルが、弁葉応答性に関する抵抗要素パラメータの算出において必要十分であるかについては検討の余地が残る．モデル解析においては今後それらの非線形変化特性や、より高次のモデルについてもさらに検討する必要があると考えられた．

## 5.5 小括

本章では，機械構造物の設計方法である逆問題の手法を応用して，各種 ePTFE 弁の弁挙動の力学特性の定量化を試み，また，右心系循環の流体管路モデルにおいて各種抵抗要素を模擬循環回路内圧力，流量データから算出する方法を検討した．小児右心系模擬循環回路により ePTFE 弁の圧較差，弁通過流量を計測，得られた血行動態データから弁設計パラメータとして  $m$ ， $c$ ， $k$  要素からなる弁葉挙動力学モデルを構成し，弁葉応答性を示す数値モデル化を行った．力学パラメータによって弁の動応答を定量的に表現でき，モデルパラメータの計算結果からは，弁応答性について流れに対する抵抗，弁葉開放抵抗が定量化できる可能性が示された．本法を用いて，弁葉厚み・形状，bulging sinus 深さといった，より具体的な設計指標について検討することで今後 ePTFE 弁の設計形状の最適化をはかることができると考えられる．

## (\*) 一般化逆行列による系の推定の手法

系  $A$  が線形方程式

$$y = Ax \quad (*1)$$

を満たすとき,

$$By = x \quad (*2)$$

を満たすような一般化逆行列  $B$  を選び, 式(\*.2)の解を求めることを考える.  $B$  が下式によって定義されるとき,  $B$  は式(\*.2)に対して一意にノルム最小の二乗解を与える.

$$ABA = A$$

$$(AB)^T = AB$$

$$BAB = B$$

$$(BA)^T = BA$$

ここで,  $B$  は  $A$  を用いて, 次のように表される.

$$B = (A^T A)^{-1} A^T$$



## 第 6 章

### 総括

6.1 本研究の成果

6.2 本研究の成果がもたらす臨床的・医工学的意義

6.3 今後の展望



## 6.1 本研究の成果

本研究の目的は、右室流出路再建に用いられる ePTFE 製肺動脈弁付導管の性能評価・形状改良のための評価系を構築し、臨床現場への定量的情報を提供することであった。

まず、小児右心血液循環の条件を再現し、試験対象を直接評価できる実機シミュレータについて右心流入出機構を改善するため、空気圧駆動式右心房モデルを開発した。改良した小児右心系血液循環シミュレータにおいて、右心房 - 右心室モデルの連携駆動が可能となった。また、モデル右房収縮によって、右室拡張初期の陰圧低減、さらには動的逆流量の抑制が達成され、より高度に生体肺循環を再現できる可能性が示唆された。

ePTFE 弁の形状改良をすすめるため、bulging sinus 形状の導管壁面からの深さ方向の大きさが異なる 3 種の ePTFE 弁付導管を作製し、定圧負荷試験装置を新たに構築し、静水压に対する弁のリーク特性を評価した。導管 bulging sinus 形状のサイズによっては導管の過伸展が起こり逆流量の増大が起こることが判明したが、これを防ぐ工夫をすることによって大きなサイズの bulging で逆流特性改善の可能性が示された。

また、改良したシミュレータにおいて、上述した 3 種の ePTFE 弁付導管を用いて bulging sinus 形状による弁応答を比較・検討し、解析をすすめた。右心系血液循環シミュレータによる流体力学的評価では、深い sinus を有することによって、収縮期エネルギー損失が低減し、弁葉開口度が増大した。しかしながら、静的逆流量も高値を示し、導管の過伸展を防ぐことで良好な弁葉応答と逆流制御の両立の可能性が示唆された。

さらに、弁応答について数理モデルを構築し、逆解析の方法から弁設計要素の定

量化を試み、模擬循環回路での測定で得られた圧力流量の関係から、弁設計パラメータとして  $m$ ,  $c$ ,  $k$  要素からなる弁葉挙動力学モデルを構成し、弁葉応答性を示す数値モデル化を行った。モデルパラメータの計算結果から、弁応答性について流路抵抗、開放抵抗が定量化できる可能性が示された。

以上より、流体管路を用いた実験的モデルと、数理モデルを用いた解析的モデルを組み合わせることで、包括的な弁機能評価によって、弁設計要素と血行力学的性能との関連を定量的に説明し、bulging sinus 部の最適設計形状決定に寄与しうる知見が得られ、ePTFE 弁の改良開発にフィードバックすることが可能となった。

しかしながら、本研究で用いた実機シミュレーションの手法には問題点もある。シミュレータは実際の生体と異なるため、対象となるパラメータ以外の評価が出来ないことである。本研究で測定・評価を行った圧力と流量は、弁機能の評価を行う上で非常に重要である。しかし、本研究で測定対象としたパラメータ以外でも、例えば、圧力によって起こる弁葉の変形がどの程度であるか、弁内部流れの詳細な様子など、弁機能の評価に必要なパラメータは他にも存在する。また、シミュレータ内において試験対象弁は直線的に接続されるが、実際の右室流出路再建手術においては、弁付導管は右室から心臓の自由壁に沿ってある程度の曲率をもって肺動脈に吻合される。この際の導管の曲率が弁葉挙動に与える影響についても検討を行わなければならない。また、本研究のシミュレータでは、生体血管と比してコンプライアンスをはじめとした物性の違いがある。そのため、水撃のような生体内では観測されない現象もあり、弁機能の評価をより正確に行うためには、シミュレータの循環状態をさらに生体へと近づける必要がある。

これらの試験評価によって、対象とする弁の安全性、有用性、有効性が確認し、設計製作における誤差の許容範囲をより科学的・臨床的根拠に基づいて示すことができる。したがって、今後はさらなるシミュレータの設計機能の向上と共に、よ

り詳細な流れ解析や生体内での弁機能評価，および作製手順の合理化や最適化を含めた検討が必要となる．

## 6.2 本研究の成果がもたらす臨床的・医工学的意義

本研究で評価をすすめた ePTFE 製肺動脈代用弁は，医師のアイデアによってハンドメイドで作製され，すでに臨床使用されてきたものである．これまでの臨床使用の経験から良好な成績が示されつつあるが，ePTFE 弁の作製プロセスやその妥当性についての工学的検討はこれまで十分になされていなかった．臨床ではリスク評価を十分に行い，予後や長期成績といった観点から治療の結果を確認するが，それに対して因果関係を明らかにすることが医工学の役割である．右室流出路再建では逆流低減を目的として手技を行うが，全身循環の制御が前提としてある．本研究で行った各種試験の結果から，弁設計の違いによる血行動態データの変化が今後の弁開発の方針決定にどう影響するかを定量的かつ数値的に提供することが期待される．

## 6.3 今後の展望

### (1) 右心系循環シミュレータの更なる改良

生体右心循環では，呼吸によって肺血管抵抗が変動するため血流および血圧は大きな影響を受ける．陰圧呼吸時の気道内圧 - 肺循環血管抵抗の相互作用に特に注目し，新鮮摘出肺を用いた胸腔モデルの開発を行い，本研究で改良を行ったシミュレータと組み合わせて呼吸時の肺循環の血行動態を再現し (Fig. 6.1)，詳細な循環動態パラメータの抽出を行っていくことで，肺動脈弁改良評価への具体的設計製作手法を確立する．

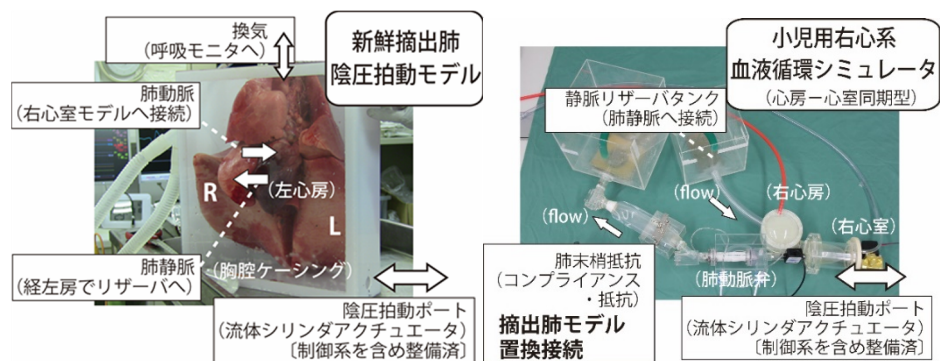


Fig. 6.1 右心房 - 右心室拍動モデルと新鮮摘出肺胸腔モデルの融合

## (2) ePTFE 弁の耐久性評価

一般に高分子弁では、応力の集中する部位に石灰化が起こることが知られているが、低圧・低流量系において、流体のストレスがどのように弁葉に作用するかの検討はいまだ十分には行われていない．ePTFE 弁での bulging sinus の存在が弁葉周辺の機械的ストレスに及ぼす影響を調査するため、加速耐久試験装置を開発し、耐久性・石灰化の評価を行っていく．

## (3) 弁内部流れの可視化

Bulging sinus の存在によって弁葉周辺に渦流が形成・発達することはこれまでによく知られているが、右心系における渦流形成の様子やその効果を詳細に検討した研究は少ない．PIV (particle image velocimetry ; 粒子画像流速測定法) を用いて、3次元流体可視化技術の応用より、弁内の流れの速度分布を詳細に定量計測し、bulging sinus の設計形状を検討していく．



## 参考文献

- [1] 厚生労働省. 平成 26 年度 人口動態統計の年間推計, 2014.
- [2] 山岸 敬幸, 白石 公 編. 先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学. Medical View, 2007.
- [3] Gruber PJ, Epstein JA. Development gone away: congenital heart disease. *Cir Res.* 2004; 94: 273-83.
- [4] Marshall S. Runge, E. Magnus Ohman. ネットー心臓病アトラス. 南江堂, p.353, 2006.
- [5] 角 秀秋 編. 小児心臓外科の要点と盲点. 文光堂, p.210, 2006.
- [6] 越後 茂之, 市川 肇, 上野 高義, 角 秀秋, 富田 英, 丹羽 公一郎, 村上新, 山村 英司, 井出 春樹, 安藤 政彦, 大内 秀雄, 黒寄 健一, 島田 衣里子, 立野 滋, 中村 真, 山田 修, 石井 正浩, 賀藤 均, 中澤 誠, 八木原 俊克. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2012 年度合同研究班報告). 先天性心疾患術後遠隔期の管理・侵襲的治療に関するガイドライン (2012 年改訂版), p.3, 2012.
- [7] Ohmi M, Tabayashi K, Sato K, Nagamine S, and Shoji Y. Extracardiac conduit composed of gutter-shaped prosthesis and pedicled pericardial valved patch for pulmonary trunk reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62: 1183-6.
- [8] Iemura J, Oku H, Otaki M, Kitayama H, and Matsumoto T. Reconstruction of right ventricular outflow tract by pedicled pericardial valved conduit. *Ann Thorac Surg.* 1997; 64:1849-51.
- [9] Isomatsu Y, Shinoka T, Aoki M, Terada M, Takeuchi T, Hoshino S,

- Takanashi Y, Imai Y, and Kurosawa H. Establishing right ventricle-pulmonary artery continuity by autologous tissue: an alternative approach for prosthetic conduit repair. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78: 173-80.
- [10] Azakie T, Merklinger SL, McCrindle BW, Van Arsdell GS, Lee KJ, Benson LN, Coles JG, and Williams WG. Evolving strategies and improving outcomes of the modified Norwood procedure: a 10-year single-institution experience. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72: 1349-53.
- [11] Kazui T, Wada H, Fujita H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2003: annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Jpn J Thorac Surg.* 2005; 53: 517-36.
- [12] Borow KM, Green LH, Castaneda AR, and Keane JF. Left ventricular function after repair of tetralogy of fallot and its relationship to age at surgery. *Circulation.* 1980; 61: 1150-8.
- [13] Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Masuda M, Kuwano H, Okumura M, Arai H, Endo S, Doki Y, Kobayashi J, Motomura N, Nishida H, Saiki Y, Tanaka F, Tanemoto K, Toh Y, and Yokomise H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2013 Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 63: 670-701.
- [14] 角 秀秋 編. 小児心臓外科の要点と盲点. 文光堂, p.206, 2006.
- [15] Bielefeld MR, Bishop DA, Campbell DN, Mitchell MB, Grover FL, and Clarke DR. Reoperative homograft right ventricular outflow tract reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71: 482-7.

- [16] Nakata S, Imai Y, Takanashi Y, Kurosawa H, Tezuka K, Nakazawa M, Ando M, and Takao A. A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984; 88(4): 610-9.
- [17] Kim H, Sung SC, Kim SH, Chang YH, Lee HD, Park JA, Lee YS. Early and late outcomes of total repair of tetralogy of Fallot: risk factors for late right ventricular dilatation. *Int Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 17: 956-962.
- [18] Iwai S, Sawa Y, Ichikawa H, Taketani S, Uchimura E, Chen G, Hara M, Miyake J, and Matsuda H. Biodegradable polymer with collagen microsphere serves as a new bioengineered cardiovascular prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 128(3): 472-9.
- [19] Iwai S, Sawa Y, Taketani S, Torikai K, Hirakawa K, and Matsuda H. Novel tissue-engineered biodegradable material for reconstruction of vascular wall. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80: 1821-7.
- [20] Shebani SO, McGuirk S, Baghai M, Stickley J, De Giovanni JV, Bu'lock FA, Barron DJ, and Brawn WJ. Right ventricular outflow tract reconstruction using Contegra valved conduit: natural history and conduit performance under pressure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 29(3): 397-405.
- [21] Dave HH, Kadner A, Berger F, Seifert B, Dodge-Khatami A, B  ttex D, and Pr  tre R. Early results of the bovine jugular vein graft used for reconstruction of the right ventricular outflow tract. *Ann Thorac Surg.*



2005; 79(2): 618-24.

- [22] Boethig D, Thies WR, Hecker H, and Breymann T. Mid term course after pediatric right ventricular outflow tract reconstruction: a comparison of homografts, porcine xenografts and Contegras. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 27(1): 58-66.
- [23] Kanter KR, Budde JM, Parks WJ, Tam VK, Sharma S, Williams WH, and Fyfe DA. One hundred pulmonary valve replacements in children after relief of right ventricular outflow tract obstruction. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73(6): 1801-6; discussion 1806-7.
- [24] Christenson JT, Sierra J, Colina Manzano NE, Jolou J, Beghetti M, and Kalangos A. Homografts and Xenografts for Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction: Long-Term Results. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90: 1287-94.
- [25] Fukada J, Morishita K, Komatsu K, and Abe T. Influence of pulmonic position on durability of bioprosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg.* 1997; 64(6): 1678-80; discussion 1680-1.
- [26] Erez E, Tam VK, Dublin NA, and Stakes J. Repeat right ventricular outflow tract reconstruction using the Medtronic Freestyle porcine aortic root. *J Heart Valve Dis.* 2006; 15(1): 92-6.
- [27] Brown JW, Ruzmetov M, Rodefeld MD, Vijay P, and Darragh RK. Valved bovine jugular vein conduits for right ventricular outflow tract reconstruction in children: an attractive alternative to pulmonary homograft. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82(3): 909-16.
- [28] Miyamura H, Kanazawa H, Takahashi Y, Okazaki H, Imaizumi K,

- Hayashi J, Fukuda J, Oguma F, Sugawara M, and Eguchi S. Long-term results of valve replacement in the right side of the heart in congenital heart disease-comparative study of bioprosthetic valve and mechanical valve. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1990; 38(8): 1298-303.
- [29] Waterbolk TW, Hoendermis ES, den Hamer IJ, and Ebels T. Pulmonary valve replacement with a mechanical prosthesis. Promising results of 28 procedures in patients with congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 30(1): 28-32.
- [30] Haas F, Schreiber C, Hörer J, Kostolny M, Holper K, and Lange R. Is there a role for mechanical valved conduits in the pulmonary position? *Ann Thorac Surg*. 2005; 79(5): 1662-7; discussion 1667-8.
- [31] 越後 茂之, 市川 肇, 上野 高義, 角 秀秋, 富田 英, 丹羽 公一郎, 村上 新, 山村 英司, 井出 春樹, 安藤 政彦, 大内 秀雄, 黒寄 健一, 島田 衣里子, 立野 滋, 中村 真, 山田 修, 石井 正浩, 賀藤 均, 中澤 誠, 八木原 俊克. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2012 年度合同研究班報告). 先天性心疾患術後遠隔期の管理・侵襲的治療に関するガイドライン (2012 年改訂版), p.6, 2012.
- [32] 鈴木 政夫, 浜田 芳郎, 石川 進, 茂原 淳, 小池 則匡. ePTFE3 弁付き人工血管による肺動脈再建を行った Ross 手術の一例. 胸部外科. 2001; 54: 1118-20.
- [33] Koh M, Yagihara T, Uemura H, Kagisaki K, Hagino I, Ishizaka T, and Kitamura S. Long-term outcome of right ventricular outflow tract reconstruction using a handmade tri-leaflet conduit. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27(5): 807-14.
- [34] Izutani H, Gundry SR, Vricella LA, Xu H, and Bailey LL. Right ventricular outflow tract reconstruction using a Goretex membrane

monocusp valve in infant animals. *ASAIO J.* 2000; 46: 553-555.

- [35] Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Ishii S, Shingo T, and Kagawa H. Prevalence of pannus formation after aortic valve replacement: clinical aspects and surgical management. *J Artif Organs* 2006; 9: 199-202.
- [36] Yamamoto Y, Yamagishi M, and Miyazaki T. Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction - rationale for the advantage of expanded polytetrafluoroethylene conduit with bulging sinuses and fan-shaped valves—. *Pediatric Surgery and Cardiac Surgery.* 2012; 28(6): 295-305.
- [37] Robb JD, Harris MA, Minakawa M, Rodriguez E, Koomalsingh KJ, Shuto T, Shin DC, Dori Y, Glatz AC, Rome JJ, Gorman RC, Gorman JH 3rd, and Gillespie MJ. Melody valve implantation into the branch pulmonary arteries for treatment of pulmonary insufficiency in an ovine model of right ventricular outflow tract dysfunction following tetralogy of Fallot repair. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011; 4(1): 80-7.
- [38] Haas NA, Moysich A, Neudorf U, Mortezaeian H, Abdel-Wahab M, Schneider H, De Wolf D, Petit J, Narayanswami S, Laser KT, and Sandica E. Percutaneous implantation of the Edwards SAPIEN(™) pulmonic valve: initial results in the first 22 patients. *Clin Res Cardiol.* 2013; 102(2): 119-28.
- [39] Yamanami M, Yahata Y, Uechi M, Fujiwara M, Ishibashi-Ueda H, Kanda K, Watanabe T, Tajikawa T, Ohba K, Yaku H, and Nakayama Y. Development of a completely autologous valved conduit with the sinus of Valsalva using in-body tissue architecture technology: a pilot study in

- pulmonary valve replacement in a beagle model. *Circulation*. 2010; 122(11): 100-6.
- [40] Yamanami M, Yahata Y, Tajikawa T, Ohba K, Watanabe T, Kanda K, Yaku H, and Nakayama Y. Preparation of in-vivo tissue-engineered valved conduit with the sinus of Valsalva (type IV biovalve). *J Artif Organs*. 2010; 13(2): 106-12.
- [41] Kalfa D, Bel A, Chen-Tournoux A, Della Martina A, Rochereau P, Coz C, Bellamy V, Bensalah M, Vanneaux V, Lecourt S, Mousseaux E, Bruneval P, Larghero J, and Menasché P. A polydioxanone electrospun valved patch to replace the right ventricular outflow tract in a growing lamb model. *Biomaterials*. 2010; 31(14): 4056-63.
- [42] Miyazaki T, Yamagishi M, Maeda Y, Yamamoto Y, Taniguchi S, Sasaki Y, and Yaku H. Expanded polytetrafluoroethylene conduits and patches with bulging sinuses and fan-shaped valves in right ventricular outflow tract reconstruction: Multicenter study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142(5): 1122-9.
- [43] Miyazaki T, Yamagishi M, Nakashima A, Fukae K, Nakano T, Yaku H, and Kado H. Expanded polytetrafluoroethylene valved conduit and patch with bulging sinuses in right ventricular outflow tract reconstruction, *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 134(2): 327-32.
- [44] Katayama S, Umetani N, Sugiura S, and Hisada T. The sinus of Valsalva relieves abnormal stress on aortic valve leaflets by facilitating smooth closure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 136(6): 1528-35.
- [45] ISO 5840: Cardiovascular implants-Cardiac valve prostheses. Fourth

edition, 2005.

- [46] Naemura K, Sonderegger M, Matsumoto M, Dohi T, Izumi K, Fujimoto T, Umezu M, and Ota Y. Study of the effect of atrial contraction on mitral prosthetic valve by high speed video camera. *Int J Artif Organs*. 1997; 21(4): 300-5.
- [47] Bellhouse BJ, and Talbot L, The fluid mechanics of the aortic valve. *J Fluid Mech*. 1969; 35: 721-35.
- [48] Ohta Y, Kikuta Y, Shimooka T, Mitamura Y, Yuhta T, and Dohi T. Effect of the sinus of Valsalva on the closing motion of bileaflet prosthetic heart valves. *Artif Organs*. 2000; 24(4): 309-12.
- [49] 阿久津 敏乃介, 鴨下 幸広, 奥山 晃一, 高田 政宏. 大動脈におけるバルサルバ洞の有無が弁の開閉に与える影響. 関東学院大学工学会 研究報告, 2012; 56(1): 13-9.
- [50] 上村 匡敬, 田地川 勉, 大場 兼吉, 坂東 潔, 桜井 篤, 大動脈基部の幾何学的形状が弁葉の変形におよぼす影響, 第 21 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, 2008; 21: 313-4.
- [51] 白石 泰之, 鈴木 一郎, 梅津 光生, 山岸 正明, 山家 智之. 循環シミュレータによる右心系心臓代用弁の血行動態評価. 人工臓器, 2010; 39(3): 214-217.
- [52] Suzuki I, Shiraishi Y, Yabe S, Tsuboko Y, Sugai TK, Matsue K, Kameyama T, Saijo Y, Tanaka T, Okamoto Y, Feng Z, Miyazaki T, Yamagishi M, Yoshizawa M, Umezu M, and Yambe T. Engineering analysis of the effects of bulging sinuses in a newly designed pediatric pulmonary heart valve on hemodynamic function. *J Artif Organs*. 2012;

15(1): 49-56.

- [53] 鈴木 一郎. 新しい小児用肺動脈人工弁の医工学的開発研究. 博士学位論文, 東北大学大学院医工学研究科医工学専攻, 2011.
- [54] 矢部 翔太. 小児右心系血液循環シミュレーションによる肺動脈代用弁設計開発のための基礎検討. 修士学位論文, 東北大学大学院医工学研究科医工学専攻, 2010.
- [55] Frederic H. Martini. Essentials of Anatomy & Physiology. Pearson Education; International ed of 6<sup>th</sup> revised, 2012.
- [56] 角 秀秋. 小児心臓外科の要点と盲点. 文光堂, p.210, 2006.
- [57] Hill AV. The abrupt transition from rest to activity in muscle. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1949; 136(884): 199-420.
- [58] Fung YC. Mathematical Representation of the Mechanical Properties of the Heart Muscle. *J Biomech.* 1970; 3(4): 381-404.
- [59] Noordergraaf A. Hemodynamics in Biological Engineering, ed. by Schuman, McGraw-Hill, N.Y., 1969.
- [60] Noordergraaf A. Development of an Analog Computer for the Human Systemic Circulation System. p.29, in *Circulatory Analog Computers*, ed. by A. Noordergraaf, North-Holland Pub. Co. Amsterdam, 1962.
- [61] Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C, McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, experimental and clinical principles (six edition), CRC Press, p.4, 2011.
- [62] Cope FW. Elastic Reservoir Theories of the Human Circulation with Applications to Clinical Medicine and to Computer Analysis of the Circulation. *Adv Biol Med Phys.* 1965; 10: 277-356.

- [63] 南雲 仁一(編). 生体システム. 日刊工業新聞社, pp.86-7, 1971.
- [64] Dwyer HA, Matthews PB, Azadani A, Jaussaud N, Ge L, Guy TS, and Tseng EE. Computational fluid dynamics simulation of transcatheter aortic valve degeneration. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009; 9(2): 301-8.
- [65] Katayama S, Umetani N, Sugiura S, and Hisada T. The Sinus of Valsalva relieves abnormal stress on aortic valve leaflets by facilitating smooth closure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 136(6): 1528-35.
- [66] Saji T, Nakayama T, and Matsuura H. Pulmonary arterial hypertension in pediatric age. *Nippon Rinsho*. 2008; 66(11): 2193-9.
- [67] Smith JJ and Kampine JP (村松 準監訳). 循環の生理第2版 (Circulatory Physiology-the essentials). 医学書院, p.11, 1997.
- [68] Mulder BJM, and van der Wall EE. Size and function of the atria. *Int J Cardiovasc Img*. 2008; 24: 713-716.
- [69] Pantalos GM, Koenig SC, Gillars KJ, Giridharan GA, and Ewert DL. Characterization of an Adult Mock Circulation for Testing Cardiac Support Devices. *ASAIO J*. 2004; 50(1): 37-46.
- [70] Ishikawa T, Kimura K, Nihei T, Usui T, Kashiwagi M, and Ishii M. Relationship between diastolic mitral regurgitation and PQ intervals or cardiac function in patients implanted with DDD pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991; 14(11 Pt 2): 1979-802.
- [71] Ishikawa T, Sumita S, Kimura K, Kikuchi M, Kosuge M, Kuji N, Endo T, Sugano T, Shigemasa T, Kombayashi I, Tochikubo O, and Usui T. Prediction of optimal atrioventricular delay in patients with implanted

- DDD pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999; 22(9): 1365-71.
- [72] Ishikawa T, Sumita S, Kimura K, Kikuchi M, Matsushita K, Ohkusu Y, Nakagaw T, Kosuge M, Usui T, and Umemura A. Optimization of atrioventricular delay and follow-up in a patient with congestive heart failure and with bi-ventricular pacing. *Jpn Heart J.* 2001; 42(6): 781-7.
- [73] Gao BZ, Pandya S, Arana C, and Hwang N HC. Bioprosthetic heart valve leaflet deformation monitored by double-pulse stereo photogrammetry. *Annals of Biomedical Engineering.* 2002; 30: 11-18.
- [74] Yap CH, Dasi LP, and Yoganathan AP. Dynamic hemodynamic energy loss in normal and stenosed aortic valves. *J Biomed Eng.* 2010; 132(2), 021005.
- [75] 白石 泰之, 有田 誠, 齊藤 勇二, 藤本 哲男, 梅津 光生. 高齢者の血行動態を再現する血液循環シミュレータの開発 (第 2 報): 高血圧時の血行動態の再現の機械工学的検討. *ヒューマンサイエンス.* 2002; 14(2): 56-63.
- [76] Bols J, Degroote J, Trachet B, Verhegghe B, Segers P, and Vierendeels J. A computational method to assess the in vivo stress and the unloaded configuration of patient-specific blood vessels. *J Comput Appl Math.* 2013; 246: 10-7.
- [77] Watanabe H, Sugiura S, Kafuku H, and Hisada T. Multiphysics simulation of left ventricular filling dynamics using fluid-structure interaction finite element method. *Biophys J.* 2004; 87(3): 2074-85.
- [78] Grigioni M, Daniele C, Del Gaudio C, Mordibucci U, Balducci A, D'Avenio G, and Barbaro V. Three-dimensional numeric simulation of flow through an aortic bileaflet valve in a realistic model of aortic root. *ASAIO J.* 2005; 51(3): 176-83.



- [79] Turner IC, McNally MA, O'Connell BM, Cooke EA, Kernohan WG, and Mollan RA. Numerical model of deep venous thrombosis detection using venous occlusion strain gauge plethysmography. *Med Biol Eng Comput.* 2000; 38(3): 348-55.
- [80] 日本機械学会 編. コンピュータアナリシスシリーズ 6 逆問題のコンピュータアナリシス. コロナ社, p.31, 1991.
- [81] 久保 司郎. 逆問題の考え方と枠組み - 工学的側面を中心として. 数理科学, pp.29-35, 1997.
- [82] Grotsch CW (金子 昇ほか訳). 数理科学における逆問題. サイエンス社, 1996.

## 謝辞

本博士学位論文は，筆者が東北大学大学院 医工学研究科 医工学専攻 博士後期課程在学中に人工臓器医工学講座において行った研究をまとめたものです。

本研究を結ぶにあたり，医学的，医工学的観点からの多大なご指導ご鞭撻を賜るとともに，学生生活におきまして一方ならぬご高配を頂きました，東北大学加齢医学研究所 非臨床試験推進センター 心臓病電子医学分野（大学院医工学研究科 医工学専攻 人工臓器医工学講座）山家 智之 教授に心より感謝するとともに，深く御礼申し上げます。また，本研究の遂行における機械工学的技術の基礎から動物実験手技に至るまで，終始丁寧にご助言ご指導をくださいました，東北大学加齢医学研究所 非臨床試験推進センター 非臨床試験推進分野 白石 泰之 准教授に心より感謝いたします。本研究の対象であった bulging sinus 付 ePTFE 製肺動脈 3 弁付導管の開発者であり，小児心臓血管外科学的観点からご指導とご助言をいただきました京都府立医科大学小児医療センター 小児心臓血管外科 山岸 正明 教授に心より感謝いたします。模擬循環回路による血行動態試験をすすめるのにあたっては，臨床的観点からモデル循環回路要素開発にご助力いただいた東北大学大学院 医学系研究科 外科病態学講座 心臓血管外科学 松尾 諭志 博士に心より御礼申し上げます。模擬循環試験での駆動制御系回路設計にあたり，電気・電子工学的観点よりご助言や多くの知識をいただいた，東北大学加齢医学研究所 非臨床試験推進センター 心臓病電子医学分野 三浦 英和 助教に深く感謝いたします。学位論文執筆や研究生活中で様々な御助言や知見をいただきました，東北大学加齢医学研究所 非臨床試験推進センター 心臓病電子医学分野 井上 雄介 助教に深く感謝申し上げます。動物実験の実施にあたり，獣医学的観点から様々な知見を

いただきました，東北大学加齢医学研究所 非臨床試験推進センター 非臨床試験推進分野 佐々木 一益 助教に御礼申し上げます。

学位論文審査については，本論文をご精読いただき有用なコメントをいただきました，東北大学大学院 医工学研究科 医工学専攻 生体システム制御医工学講座 吉澤 誠 教授，医用イメージング分野 西條 芳文 教授に深謝申し上げます。

日常の議論を通じて多分野にわたり知識や示唆を賜るとともに，実験等にご協力いただきました，東北大学加齢医学研究所 非臨床試験推進センター 心臓病電子医学分野 博士研究員 山田 昭博 博士，東北大学大学院 医工学研究科 医工学専攻 人工臓器医工学講座 古賀 千尋 氏（23年度修士修了，現 カネカ），橋本 尚 氏（23年度修士修了，現 北陸銀行），陳 炯旬 氏（23年度修士修了，現 日本光電），伊藤 拓哉 氏（25年度修士修了，現 医薬品医療機器総合機構），佐野 恭介 氏（26年度修士修了，現 オリンパス），平 恭紀 氏，鈴木 拓志 氏，萩尾 勇樹 氏，武良 盛太郎 氏，渡辺 祥太 氏，池田 純平 氏，同 生体システム制御医工学分野 森谷 葵 氏（24年度修士修了，現 オリンパス），同 医学系研究科 内科学専攻 心臓病電子医学 Mohamed Omran Hashem 博士（25年度博士修了），同 医学系研究科 外科病態学講座 麻酔科学・周術期医学分野 志賀 卓弥 博士（26年度博士修了，現 慶應義塾大学大学院 経営管理研究科）に心より感謝いたします。また，研究生活や事務作業等について様々なお世話をいただきました，東北大学加齢医学研究所 非臨床試験推進センター 心臓病電子医学分野 秘書 大崎 麻衣子 氏，飯島 久子 氏に深く感謝いたします。

本研究は，東北大学国際高等研究教育院および日本学術振興会からの研究助成を受けました。ご支援に心より感謝いたします。

最後に，長きにわたる学生生活において，精神的，経済的な面から暖かくご支援くださいました両親と家族に深く感謝の意を表します。

# 研究業績

## ・ 学術雑誌論文（査読付）

### （1）学位論文に関する研究業績

- [1] Tsuboko Y, Shiraishi Y, Suzuki I, Yamada A, Miura H, Yamagishi M, and Yambe T. Preliminary Study on Mathematical Modeling for the Shape Design of Expanded Polytetrafluoroethylene Pulmonary Valved Conduit. *Advanced Biomedical Engineering*. 2015; 4(1): 144-150. (学位論文第 5 章)
- [2] Tsuboko Y, Shiraishi Y, Matsuo S, Yamada A, Saiki Y, Yamagishi M, and Yambe T. Effect of Valsalva in the Pulmonary Prosthetic Conduit Valve on Hemodynamic Function in a Mock Circulatory System. *Conference Proceedings IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2015; 278-281. (学位論文第 2 章)
- [3] Suzuki I, Shiraishi Y, Yabe S, Tsuboko Y, Sugai TK, Matsue K, Kameyama T, Saijo Y, Tanaka T, Okamoto Y, Feng Z, Miyazaki T, Yamagishi M, Yoshizawa M, Umezu M, and Yambe T. Engineering analysis of the effects of bulging sinuses in a newly designed pediatric pulmonary heart valve on hemodynamic function. *Journal of Artificial Organs*. 2012; 15(1): 49-56. (学位論文第 2 章)
- [4] Tsuboko Y, Shiraishi Y, Matsuo S, Miura H, Shiga T, Hashem MO, Yamada A, Yamagishi M, and Yambe T. Mathematical Modeling for Optimal Design of an ePTFE Pediatric Valved Conduit. *Human Science & Technology*. 2012; 10: 13-15. (学位論文第 5 章)
- [5] Shiraishi Y, Tsuboko Y, Matsuo S, Yamada A, Miyazaki T, Saiki Y, Umezu M,

Yamagishi M, and Yambe T. Engineering Analysis for Pediatric ePTFE Valves. *Conference Proceedings IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2013; 49. (学位論文第 2 章, 第 4 章)

- [6] Tsuboko Y, Shiraishi Y, Miura H, Yamada A, Shiga T, Hashem MO, Ito T, Sano K, Taira Y, Feng Z, Umezu M, Yamagishi M, and Yambe T. Improvement of a Right Ventricular Simulator for the Evaluation of Artificial Pulmonary Valve. *Human Science & Technology*. 2013; 139-142. (学位論文第 2 章)
- [7] Tsuboko Y, Matsuo S, Shiraishi Y, Miura H, Yamada A, Hashem MO, Ito T, Sano K, Taira Y, Akutsu T, Feng Z, Umezu M, Yamagishi M, Saiki Y, Yambe T. Design of a Right Ventricular Simulator for the Evaluation of Artificial Pulmonary Valve. *IFMBE Proceedings*. 2014; 43: 440-443. (学位論文第 2 章)

## (2) その他の研究業績

- [8] Yambe T, Shiraishi Y, Miura H, Inoue Y, Tsuboko Y, Yamada A, Taira Y, Watanabe S, Kovalev YA, Milyagina IA, and Maruyama M. Recent Progress in the Study of the Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *Advanced Techniques in Biology & Medicine*. 2015; 3(3): 1-3 [Epub].
- [9] Hashem MO, Yamada A, Tsuboko Y, Miura H, Homma D, Shiraishi Y, and Yambe T. Controlling methods of a newly developed extra aortic counter-pulsation device using shape memory alloy fibers. *Conference Proceedings IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2013; 2740-2743.
- [10] Yamada A, Shiraishi Y, Miura H, Yambe T, Hashem MO, Shiga T, Tsuboko Y, Homma D, and Yamagishi M. Peristaltic hemodynamics of a new pediatric circulatory assist system for Fontan circulation using shape memory alloy fibers.

*Conference Proceedings IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.*  
2013; 683-686.

[11] Shiga T, Kuroda T, Tsuboko Y, Miura H, Shiraishi Y, and Yambe T. Hemodynamic effects of pressure-volume relation in the atrial contraction model on the total artificial heart using centrifugal blood pumps. *Conference Proceedings IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.* 2013; 1815-1818.

[12] Shiga T, Shiraishi Y, Sano K, Taira Y, Tsuboko Y, Yamada A, Miura H, Katahira S, Akiyama M, Saiki Y, and Yambe T. Hemodynamics of a functional centrifugal-flow total artificial heart with functional atrial contraction in goats. *Journal of Artificial Organs.* 2015; 1-6.

[13] Yamada A, Shiraishi Y, Miura H, Hashem MO, Tsuboko Y, Yamagishi M, and Yambe T. Development of a thermodynamic control system for the Fontan circulation pulsation device using shape memory alloy fibers. *Journal of Artificial Organs.* 2015; 1-7.

[14] Ito T, Miura H, Shiga T, Hashem MO, Kamiya K, Yamada A, Tsuboko Y, Sano K, Taira Y, Shiraishi Y, Kumagai H, and Yambe T. Modeling of Signal Transmissions in Nerves in Vitro for the Development of a Renal Nerve Cooling Device for Hypertension Control. *IFMBE Proceedings.* 2014; 43: 448-451.

[15] 鈴木 一郎, 千葉 美樹, 富田 元沖, 宮本 美有希, 坪子 侑佑, 白石 泰之, 山家 智之. 起震装置を用いたハードシェル静脈リザーバー気泡発生の検討, 体外循環技術 2012; 39(2): pp.153-158.

## ・ 国際会議

### (1) 学位論文に関する研究業績

- [1] Tsuboko Y, Shiraishi Y, Miyazaki T, Yamagishi M, and Yambe T. Biomedical engineering approach for the development of an expanded polytetrafluoroethylene valved conduit in right ventricular outflow tract reconstruction. The 3rd UCL-Tohoku University joint Symposium, London, October 2011. (学位論文第 5 章)
- [2] Tsuboko Y, Suzuki I, Yamada A, Kitano T, Sugai TK, Shiga T, Kamiya K, Miura H, Shiraishi Y, Yambe T, Umezumi M, Miyazaki T, and Yamagishi M. Preliminary Study on Inverse Analysis of Mechanical Components of ePTFE Paediatric Pulmonary Valve. 5th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering, Singapore, December 2011. (学位論文第 5 章)
- [3] Tsuboko Y, Shiraishi Y, Sugai TK, Suzuki I, Matsuo S, Yamada A, Feng Z, Tanaka T, Umezumi M, Saijo Y, Saiki Y, Miyazaki T, Yamagishi M, and Yambe T. Preliminary Study on Mathematical Modeling for Hemodynamics of ePTFE Valved Conduit in Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction. IFMBE World Congress 2012 on Medical Physics and Biomedical Engineering, Beijing, May 2012. (学位論文第 5 章)
- [4] Tsuboko Y, Shiraishi Y, Matsuo S, Miura H, Yamada A, Umezumi M, Yambe T, and Yamagishi M. Engineering Based Medicine for the Right Ventricular Outflow Tract Prosthetic Valves. NIH-Tohoku University-JSPS Symposium, Sendai, May 2013. (学位論文第 2 章)
- [5] Tsuboko Y, Shiraishi Y, Matsuo S, Miura H, Yamada A, Hashem MO, Ito T, Sano K, Taira Y, Akutsu T, Feng Z, Umezumi M, Yamagishi M, and Yambe T.

Hemodynamic Effect of an Atrial Contraction on Pulmonary Valve Functions in the Right Ventricular Simulator. 5th Congress of the International Federation for Artificial Organs, Yokohama, Sep. 2013. (学位論文第 2 章)

- [6] Tsuboko Y, Matsuo S, Shiraishi Y, Miura H, Yamada A, Hashem MO, Ito T, Sano K, Taira Y, Akutsu T, Feng Z, Umezu M, Yamagishi M, Saiki Y, and Yambe T. Design of a Right Ventricular Simulator for the Evaluation of Artificial Pulmonary Valve. The 15th International Conference on Biomedical Engineering, Singapore, Dec. 2013. (学位論文第 2 章)
- [7] Tsuboko Y, Shiraishi Y, Miura H, Shiga T, Yamada A, Ito T, Matsuo S, Saiki Y, Feng Z, Umezu M, Yamagishi M, and Yambe T. Functional Improvement of Paediatric Pulmonary Circulatory System with Pneumatic-driven Right Atrium. The 6th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering, Singapore, March 2014. (学位論文第 2 章)
- [8] Tsuboko Y, Matsuo S, Shiraishi Y, Yamada A, Sano K, Taira Y, Umezu M, Saiki Y, Saijo Y, and Yambe T. Hemodynamic Simulation of Artificial Pulmonary Heart Valves with Valsalva Graft. 7th East Asian Consortium on Biomedical Engineering, Taipei, November, 2014. (学位論文第 2 章)

## (2) その他の研究業績

- [9] Taira Y, Kamiya K, Shiraishi Y, Miura H, Shiga T, Hashem MO, Yamada A, Tsuboko Y, Ito T, Sano K, Homma D, and Yambe T. Anisotropic structural design of artificial esophagus based on pressure volume analysis goats' esophageal properties. 51st Annual Meeting of the Japanese Society for Artificial Organs, Yokohama, September 2013.



- [10] Taira Y, Kamiya K, Shiraishi Y, Miura H, Shiga T, Hashem MO, Yamada A, Tsuboko Y, Ito T, Sano K, Homma D, and Yambe T. Achievement of peristaltic design in the artificial esophagus based on esophageal characteristics analysis of goats' specimen. The 15<sup>th</sup> International Conference on Biomechanical Engineering, Singapore, December 2013.

## ・ 国内学会

### (1) 学位論文に関する研究業績

- [1] 坪子 侑佑, 鈴木 一郎, 山田 昭博, 北野 智哉, Sugai Telma Keiko, 志賀 卓弥, 神谷 蔵人, 三浦 英和, 白石 泰之, 山家 智之, 梅津 光生, 宮崎 隆子, 山岸 正明. 小児用新型肺動脈人工弁における最適化のための新しい設計の基礎検討. 日本機械学会東北支部第 47 期秋季講演会, 山形, 2011 年 9 月. (学位論文第 3 章)
- [2] 坪子 侑佑, 鈴木 一郎, Sugai Telma Keiko, 山田 昭博, 北野 智哉, 志賀 卓弥, 神谷 蔵人, 白石 泰之, 山家 智之, 阿久津 敏乃介, 馮 忠剛, 梅津 光生, 宮崎 隆子, 山岸 正明. 新しい小児用肺動脈弁改良設計のための逆解析の試み. 第 45 回日本生体医工学会東北支部大会, 盛岡, 2011 年 10 月. (学位論文第 3 章)
- [3] 坪子 侑佑, 鈴木 一郎, 白石 泰之, Sugai TK, 北野 智哉, 山田 昭博, 志賀 卓弥, 神谷 蔵人, 劉 紅箭, 三浦 英和, 西條 芳文, 山家 智之, 松尾 諭志, 齋木 佳克, 梅津 光生, 宮崎 隆子, 山岸 正明. 小児用新型肺動脈人工弁設計における最適化のための新しい設計の基礎検討. 第 49 回日本人工臓器学会大会, 東京, 2011 年 11 月. (学位論文第 3 章)
- [4] 坪子 侑佑, 鈴木 一郎, Sugai TK, 山田 昭博, 北野 智哉, 白石 泰之, 三浦 英和, 山家 智之, 松尾 諭志, 齋木 佳克, 梅津 光生, 宮崎 隆子, 山岸 正明. 小児用 ePTFE 肺動脈弁の最適設計モデリング. 日本機械学会第 24 回バイオエンジニアリング講

演会，大阪，2012 年 1 月．（学位論文第 3 章）

- [5] 坪子 侑佑，白石 泰之，三浦 英和，山田 昭博，伊藤 拓哉，阿久津 敏乃介，馮 忠剛，梅津 光生，山岸 正明，山家 智之．小児用肺動脈弁開発のための右心循環シミュレータ改良．第 46 回日本生体医工学会東北支部大会，仙台，2012 年 11 月．（学位論文第 2 章）
- [6] 坪子 侑佑，鈴木 一郎，白石 泰之，山田 昭博，松尾 諭志，三浦 英和，西條 芳文，馮 忠剛，阿久津 敏乃介，梅津 光生，齋木 佳克，山家 智之，宮崎 隆子，山岸 正明．小児人工肺動脈弁機能評価のための新しい右心系模擬循環回路開発．第 50 回日本人工臓器学会大会，福岡，2012 年 11 月．（学位論文第 2 章）
- [7] 坪子 侑佑，白石 泰之，山家 智之，松尾 諭志，齋木 佳克，馮 忠剛，梅津 光生，宮崎 隆子，山岸 正明．小児用肺動脈弁開発のための生体弁機能のモデル循環計測・評価．第 33 回バイオメカニズム学術講演会，仙台，2012 年 12 月．（学位論文第 2 章）
- [8] 坪子 侑佑，白石 泰之，山田 昭博，松尾 諭志，齋木 佳克，馮 忠剛，阿久津 敏乃介，田中 隆，梅津 光生，山岸 正明，山家 智之．右心房の収縮を考慮した肺動脈弁評価用シミュレータの改良．日本機械学会 第 25 回バイオエンジニアリング講演会，つくば，2013 年 1 月．（学位論文第 4 章）
- [9] 坪子 侑佑，白石 泰之，三浦 英和，松尾 諭志，志賀 卓弥，山田 昭博，伊藤 拓哉，Hashem Mohamed，齋木 佳克，馮 忠剛，梅津 光生，山家 智之，山岸 正明．小児肺動脈弁開発のための右心系循環評価シミュレーション．第 41 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会，長野，2013 年 2 月．（学位論文第 2 章，第 4 章）
- [10] 坪子 侑佑，松尾 諭志，白石 泰之，西條 芳文，齋木 佳克，山家 智之．低流量型右心循環シミュレータによる肺動脈弁 Valsalva 形状の影響の検討．第 47 回日本生体医工学会東北支部大会，山形，2013 年 11 月．（学位論文第 2 章）

- [11] 坪子 侑佑, 山田 昭博, 白石 泰之, 三浦 英和, 山岸 正明, 山家 智之. 右心系模擬循環回路のインピーダンス評価. 第 42 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 新潟, 2014 年 3 月. (学位論文第 2 章)
- [12] Tsuboko Y, Shiraishi Y, Yamagishi M, and Yambe T. Preliminary study on mathematical modeling for shape design of expanded polytetrafluoroethylene pulmonary valved conduit. 生体医工学シンポジウム 2014, 東京, 2014 年 9 月. (学位論文第 5 章)
- [13] 松尾 諭志, 坪子 侑佑, 白石 泰之, 長岡 亮, 早津 幸弘, 河津 聡, 齊藤 武志, 安達 理, 秋山 正年, 熊谷 紀一郎, 本吉 直孝, 川本 俊輔, 西條 芳文, 山家 智之, 齋木 佳克. 右室流出路再建におけるバルサルバ洞の意義 – ex-vivo 研究–. 第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会, 福岡, 2014 年 10 月. (学位論文第 2 章)
- [14] 坪子 侑佑, 松尾 諭志, 白石 泰之, 山田 昭博, 三浦 英和, 平 恭紀, 佐野 恭介, 武良 盛太郎, 齋木 佳克, 山家 智之. 高速動画撮影による右心系模擬循環での人工弁の挙動解析. 第 52 回日本人工臓器学会大会, 札幌, 2014 年 10 月. (学位論文第 2 章)
- [15] 松尾 諭志, 坪子 侑佑, 白石 泰之, 高原 真吾, 坂爪 公, 松村 宣寿, 細山 勝寛, 正木 直樹, 神田 桂輔, 片平 晋太郎, 鈴木 智之, 伊藤 校輝, 早津 幸弘, 河津 聡, 藤原 英記, 安達 理, 熊谷 紀一郎, 川本 俊輔, 山家 智之, 齋木 佳克. 低圧系循環での人工弁に対するバルサルバ形状がもたらす意義 – ex vivo 研究 –. 第 52 回日本人工臓器学会大会, 札幌, 2014 年 10 月. (学位論文第 2 章)
- [16] 坪子 侑佑, 渡辺 祥太, 白石 泰之, 三浦 英和, 山田 昭博, 佐野 恭介, 山家 智之. 呼吸変動を考慮した可変血管抵抗モデル開発のための基礎検討. 第 43 回人工心臓と補助人工心臓懇話会学術集会, 熱海, 2015 年 2 月. (学位論文第 2 章)
- [17] 坪子 侑佑, 渡辺 祥太, 白石 泰之, 三浦 英和, 山田 昭博, 佐野 恭介, 平 恭紀,

山家 智之. 新しい肺血管抵抗モデル開発のための基礎検討. 第 54 回日本生体医工学会, 名古屋, 2015 年 5 月. (学位論文第 2 章)

[18] 坪子 侑佑, 白石 泰之, 武良 盛太郎, 山田 昭博, 山岸 正明, 山家 智之. 小児用 ePTFE 製肺動脈弁の弁葉および bulging sinus が弁機能へ及ぼす影響の基礎検討. 第 53 回日本人工臓器学会大会, 東京, 2015 年 11 月. (学位論文第 4 章)

[19] 武良 盛太郎, 坪子 侑佑, 白石 泰之, 三浦 英和, 山岸 正明, 山家 智之. ePTFE 製肺動脈弁の弁挙動解析の基礎検討. 第 53 回日本人工臓器学会大会, 東京, 2015 年 11 月. (学位論文第 3 章, 第 4 章)

[20] 武良 盛太郎, 坪子 侑佑, 山田 昭博, 白石 泰之, 井上 雄介, 佐々木 一益, 三浦 英和, 山岸 正明, 山家 智之. 低圧系血液循環の逆流防止弁加速流挙動評価の試み. 第 49 回日本生体医工学会東北支部大会, 郡山, 2015 年 11 月. (学位論文第 6 章)

[21] 坪子 侑佑, 武良 盛太郎, 白石 泰之, 池田 純平, 三浦 英和, 山田 昭博, 井上 雄介, 鈴木 一郎, 佐々木 一益, 平 恭紀, 鈴木 拓志, 萩尾 勇樹, 山家 智之. 右心補助デバイス評価のための心房機能を再現した循環シミュレーションシステム開発. 第 44 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 松島, 2016 年 3 月. (学位論文第 2 章)

[22] 武良 盛太郎, 坪子 侑佑, 白石 泰之, 井上 雄介, 佐々木 一益, 鈴木 一郎, 山岸 正明, 山家 智之. 小児用 ePTFE 製肺動脈弁の閉鎖時における弁葉と Bulging sinus の関係. 第 44 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 松島, 2016 年 3 月. (学位論文第 3 章)

## (2) その他の研究業績

[23] 橋本 尚, 白石 泰之, Telma Keiko Sugai, 志賀 卓弥, 古賀 千尋, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 三浦 英和, 西條 芳文, 山家 智之, 本間 大. 左室乳頭筋モデルによる僧

帽弁機能の基礎検討. 第 45 回日本生体医工学会東北支部大会, 盛岡, 2011 年 10 月.

[24] 山田 昭博, 白石 泰之, Telma Keiko Sugai, 三浦 英和, 古賀 千尋, 橋本 尚, 坪子 侑佑, 山家 智之, 山岸 正明, 本間 大. 小児用肺循環補助装置の駆動方法に関する検討. 第 45 回日本生体医工学会東北支部大会, 盛岡, 2011 年 10 月.

[25] 橋本 尚, 白石 泰之, Sugai Telma, 志賀 卓弥, 神谷 蔵人, Hashem Mohamed, 北野 智哉, 古賀 千尋, 陳 炯旬, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 森谷 葵, 三浦 英和, 西條 芳文, 山家 智之, 本間 大. 生体僧帽弁モデルを用いた力学検討に基づく人工乳頭筋設計. 第 49 回日本人工臓器学会大会, 東京, 2011 年 11 月.

[26] 志賀 卓弥, 三浦 英和, 陳 炯旬, 白石 泰之, 劉 紅箭, Sugai Telma K, Hashem Mohamed Omran, 古賀 千尋, 橋本 尚, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 森谷 葵, 山家 智之. 遠心ポンプ型全置換型人工心臓における拍動流の椎骨動脈と腎動脈血流測定. 第 49 回日本人工臓器学会大会, 東京, 2011 年 11 月.

[27] 山田 昭博, 白石 泰之, 三浦 英和, 志賀 卓弥, 坪子 侑佑, Mohamed Omran Hashem, 伊藤 拓哉, 山家 智之, 山岸 正明, 本間 大. 蠕動収縮を可能とする小児用肺循環補助装置の開発. 第 46 回日本生体医工学会東北支部大会, 仙台, 2012 年 11 月.

[28] 伊藤 拓哉, 三浦 英和, 志賀 卓弥, Hashem Mohamed, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 白石 泰之, 熊谷 裕生, 山家 智之. 高血圧治療のための腎神経冷却デバイス開発の試作. 第 46 回日本生体医工学会東北支部大会, 仙台, 2012 年 11 月.

[29] 白石 泰之, 早津 幸弘, 秋山 正年, 北野 智哉, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 中島 博行, 庄内 千紘, 柏 公一, 西條 芳文, 齋木 佳克, 本間 大, 山家 智之. 極細形状記憶合金線維の多層化による人工心筋システムの改良. 第 50 回日本人工臓器学会大会, 福岡, 2012 年 11 月.

- [30] 三浦 英和, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 伊藤 拓哉, 志賀 卓弥, ハセム・モハメド・オムラン, 白石 泰之, 山家 智之. 補助人工心臓用経皮的電力伝送システムの高度化に向けた開発研究. 第 50 回日本人工臓器学会大会, 福岡, 2012 年 11 月.
- [31] 志賀 卓弥, 三浦 英和, 伊藤 拓哉, 森谷 葵, 坪子 侑佑, 山田 昭博, 神谷 蔵人, ハシム・モハメド, 白石 泰之, 山家 智之. 遠心ポンプ型全置換型人工心臓の右心循環の動物実験モデルにおける右心房収縮のモニタリングの検討. 第 50 回日本人工臓器学会大会, 福岡, 2012 年 11 月.
- [32] 伊藤 拓哉, 住吉 剛忠, 三浦 英和, 神谷 蔵人, 志賀 卓弥, Hashem Mohammed, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 森谷 葵, 大沢 上, 近内 利明, 白石 泰之, 山家 智之. 心房細動治療のための PID 温度制御法を用いた心房冷却装置開発の基礎検討. 第 50 回日本人工臓器学会大会, 福岡, 2012 年 11 月.
- [33] 伊藤 拓哉, 熊谷 裕生, 三浦 英和, 志賀 卓弥, Hashem Mohamed, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 白石 泰之, 山家 智之. 高血圧治療のための新しい完全埋込型能動的腎神経フィードバックシステム開発の基礎検討. 日本機械学会 第 25 回バイオエンジニアリング講演会, つくば, 2013 年 1 月.
- [34] Hashem M, Shiraishi Y, Yamada A, Tsuboko Y, Miura H, Yambe T, and Homma D. Contractile examination for the development of external aortic pulsation device. 第 47 回日本生体医工学会東北支部大会, 山形, 2013 年 11 月.
- [35] 山田 昭博, 白石 泰之, 三浦 英和, Mohamed Hashem, 志賀 卓弥, 坪子 侑佑, 山家 智之, 山岸 正明, 本間 大. 熱力学的特性を考慮した小児用肺循環補助装置の駆動制御方法に関する検討. 第 47 回日本生体医工学会東北支部大会, 山形, 2013 年 11 月.
- [36] 伊藤 拓哉, 三浦 英和, 志賀 卓弥, Hashem Mohamed, 神谷 蔵人, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 佐野 恭介, 平 恭紀, 白石 泰之, 熊谷 裕生, 山家 智之. 高血圧治療

のための腎神経冷却デバイス開発における熱神経伝達効果の基礎検討. 第 47 回日本生体医工学会東北支部大会, 山形, 2013 年 11 月.

- [37] 平 恭紀, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 北野 智哉, 三浦 英和, 白石 泰之, 山家 智之. 遠心型補助人工心臓による循環補助が Baroreflex sensitivity に与える影響に関する実験的研究, 第 42 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 新潟, 2014 年 3 月.
- [38] 平 恭紀, 神谷 蔵人, 白石 泰之, 三浦 英和, Hashem MO, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 伊藤 拓哉, 佐野 恭介, 本間 大, 山家 智之. 健常成山羊で得られた新鮮食道の周方向伸展特性. 第 53 回日本生体医工学会大会, 仙台, 2014 年 6 月.
- [39] 三浦 英和, 山重 大樹, 高崎 映子, 白石 泰之, 平 恭紀, 坪子 侑佑, 山田 昭博, 山崎 健二, 西中 知博, 山田 有希子, 片平 晋太郎, 秋山 正年, 齋木 佳克, 山家 智之. 小型化した遠心型補助人工心臓 EVAHEART の慢性動物実験の血液動態の評価. 第 52 回日本人工臓器学会大会, 札幌, 2014 年 10 月.
- [40] 北野 智哉, 佐野 恭介, 廣橋 義寛, 坪子 侑佑, 山田 昭博, 三浦 英和, 白石 泰之, 山家 智之. 定常流型補助人工心臓の圧力流量特性条件が循環に与える影響, 第 53 回日本人工臓器学会, 札幌, 2014 年 10 月.
- [41] 山田 昭博, 白石 泰之, 三浦 英和, ハシム・モハメド, 平 恭紀, 坪子 侑佑, 佐野 恭介, 本間 大, 山家 智之. 形状記憶合金線維を用いた人工心筋アクチュエータのための絶縁コーティングに関する基礎研究. 第 52 回日本人工臓器学会大会, 札幌, 2014 年 10 月.
- [42] 佐野 恭介, 北野 智哉, 白石 泰之, 三浦 英和, ハシム・モハメド, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 廣橋 義寛, 平 恭紀, 鈴木 拓志, 萩尾 勇樹, 武良 盛太郎, 渡辺 祥太, 田中 明, 吉澤 誠, 山家 智之. 補助循環下におけるハイスピード CCD カメラを用いた腎臓の末梢血管インピーダンス計測. 第 52 回日本人工臓器学会大会, 札幌, 2014 年 10 月.

- [43] 平 恭紀, 神谷 蔵人, 白石 泰之, 三浦 英和, 志賀 卓弥, Hashem MO, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 佐野 恭介, 鈴木 拓志, 武良 盛太郎, 萩尾 勇樹, 渡辺 祥太, 本間 大, 山家 智之. ねじれ構造による能動的閉鎖を可能とする形状記憶合金線維を用いた新しい人工食道の開発研究. 第 52 回日本人工臓器学会大会, 札幌, 2014 年 10 月.
- [44] 萩尾 勇樹, 三浦 英和, 白石 泰之, 志賀 卓弥, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 佐野 恭介, 平 恭紀, 山家 智之. 遠心ポンプを用いた全置換型人工心臓の駆動部設計, 日本定常流ポンプ研究会 2014, 札幌, 2014 年 10 月.
- [45] 武良 盛太郎, 白石 泰之, 山田 昭博, 三浦 英和, 坪子 侑佑, 佐野 恭介, 平 恭紀, 鈴木 拓志, 萩尾 勇樹, 渡辺 祥太, 山家 智之. 環境温度変化における遠心型補助人工心臓駆動時の心臓血管系の応答解析. 第 52 回日本人工臓器学会, 札幌, 2014 年 10 月.
- [46] 渡辺 祥太, 白石 泰之, 佐野 恭介, 廣橋 義寛, 三浦 英和, ハシム・モハメド・オムラン, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 平 恭紀, 山家 智之. 遠心型補助人工心臓を用いた左心補助駆動下の非接触肺循環血流計測の試み. 第 52 回日本人工臓器学会, 札幌, 2014 年 10 月.
- [47] 平 恭紀, 白石 泰之, 三浦 英和, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 佐野 恭介, 鈴木 拓志, 武良 盛太郎, 萩尾 勇樹, 渡辺 祥太, 本間 大, 山家 智之. 多層シールディングによる Ni-Ti SMA 材料の能動型人工食道の開発. 第 48 回日本生体医工学会東北支部大会, 仙台, 2014 年 12 月.
- [48] 萩尾 勇樹, 三浦 英和, 志賀 卓弥, 白石 泰之, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 佐野 恭介, 平 恭紀, 山家 智之. 心房拍動を温存した遠心ポンプ全置換型人工心臓の解剖学的適合性に関する基礎的検討. 第 48 回日本生体医工学会東北支部大会, 仙台, 2014 年 12 月.



- [49] 萩尾 勇樹, 三浦 英和, 白石 泰之, 志賀 卓弥, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 佐野 恭介, 平 恭紀, 山家 智之. 心房を温存した遠心血液ポンプ型全置換型人工心臓の開発. 第 43 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 熱海, 2015 年 2 月.
- [50] 平 恭紀, 白石 泰之, 三浦 英和, 井上 雄介, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 鈴木 拓志, 武良 盛太郎, 萩尾 勇樹, 渡辺 祥太, 池田 純平, 山家 智之. 加速度センサを用いた体表面設置型嚥下センシング. 第 54 回日本生体医工学会, 名古屋, 2015 年 5 月.
- [51] 萩尾 勇樹, 三浦 英和, 白石 泰之, 井上 雄介, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 平 恭紀, 山家 智之. 全置換型人工心臓の駆動部のギャップ長の変化によるモータ特性の評価. 第 54 回日本生体医工学会, 名古屋, 2015 年 5 月.
- [52] 坪子 侑佑, 白石 泰之, 鈴木 拓志, 三浦 英和, 井上 雄介, 佐々木 一益, 山家 智之, 熊谷 裕生, 補助人工心臓駆動による血圧制御モデルと腎マイクロニューログラフィ計測. 第 28 回日本マイクロニューログラフィ学会, 山形, 2015 年 6 月.
- [53] 白石 泰之, 鈴木 拓志, 坪子 侑佑, 三浦 英和, 井上 雄介, 佐々木 一益, 山家 智之, 熊谷 裕生. 血圧制御のための健常成山羊の腎交感神経計測. 第 28 回日本マイクロニューログラフィ学会, 山形, 2015 年 6 月.
- [54] 鈴木 拓志, 白石 泰之, 坪子 侑佑, 三浦 英和, 井上 雄介, 佐々木 一益, 山家 智之, 熊谷 裕生. 埋め込み型腎神経冷却システム開発と腎マイクロニューログラフィの応答. 第 28 回日本マイクロニューログラフィ学会, 山形, 2015 年 6 月.
- [55] 三浦 英和, 萩尾 勇樹, 平 恭紀, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 白石 泰之, 山家 智之. 体内埋め込み式血液ポンプ用モータの設計と試作, 講演会「医用アクチュエーションの最近の話題」, 札幌, 2015 年 9 月.
- [56] 坪子 侑佑. 植え込み型人工臓器開発のための医工学的評価手法. 連携型博士研究人材総合育成システムシンポジウム, 仙台, 2015 年 10 月.
- [57] Hidekazu Miura, Yuki Hagio, Yusuke Inoue, Akihiro Yamada, Yusuke Tsuboko,

Yasunori Taira, Kazumasu Sasaki, Yasuyuki Shiraishi, Tomoyuki Yambe.  
Development of Centrifugal Pump for Right Ventricle of Total Artificial Heart.  
日本定常流ポンプ研究会 2015, 東京, 2015 年 11 月.

[58] 平 恭紀, 白石 泰之, 三浦 英和, 井上 雄介, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 鈴木 拓志,  
武良 盛太郎, 萩尾 勇樹, 渡辺 祥太, 池田 純平, 山家 智之. 食物運搬機能を有す  
る人工食道のための嚥下検知システムの設計開発. 第 53 回日本人工臓器学会, 東  
京, 2015 年 11 月.

[59] 鈴木 拓志, 白石 泰之, 三浦 英和, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 井上 雄介, 山家 智  
之. 本態性高血圧治療を目的とした腎神経活動制御のための埋め込み型腎神経冷却  
装置の基礎検討, 第 53 回日本人工臓器学会, 東京, 2015 年 11 月.

[60] 萩尾 勇樹, 三浦 英和, 白石 泰之, 片平 晋太郎, 佐々木 一益, 山田 昭博, 坪子  
侑佑, 平 恭紀, 山家 智之. 右心循環用に用いる人工心臓用モータの性能評価. 第  
53 回日本人工臓器学会, 東京, 2015 年 11 月.

[61] 平 恭紀, 白石 泰之, 三浦 英和, 井上 雄介, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 鈴木 拓志,  
武良 盛太郎, 萩尾 勇樹, 渡辺 祥太, 池田 純平, 本間 大, 山家 智之. 生体食道  
の応力緩和に関する基礎検討. 第 49 回日本生体医工学会東北支部大会, 郡山, 2015  
年 11 月.

[62] 池田 純平, 白石 泰之, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 平 恭紀, 鈴木 拓志, 井上 雄介,  
本間 大, 山岸 正明, 山家 智之. Fontan 循環の呼吸応答画像解析の試み. 第 49  
回日本生体医工学会東北支部大会, 郡山, 2015 年 11 月.

[63] 井上 雄介, 小助川 博之, 三浦 英和, 山形 聡, 石澤 由紀江, 山田 昭博, 坪子 侑  
佑, 平 恭紀, 岸 亜由美, 田代 彩夏. 人工心臓と心臓をシームレスに接続する新し  
いハイブリッド医療材料の機械的強度評価. 東北大学附置研究所若手アンサンブル  
プロジェクト 第 1 回研究所若手アンサンブル研究会, 宮城, 2016 年 1 月.

- [64] 山田 昭博, 白石 泰之, 三浦 英和, 坪子 侑佑, 平 恭紀, 池田 純平, 井上 雄介, 山岸 正明, 本間 大, 山家 智之. Fontan 循環動物実験モデルによる拍動指数評価の試み. 第 44 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 松島, 2016 年 3 月.
- [65] 鈴木 拓志, 白石 泰之, 三浦 英和, 井上 雄介, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 平 恭紀, 萩尾 勇樹, 武良 盛太郎, 池田 純平, 山家 智之. 補助循環下における能動的自律神経系制御の試み - 腎神経冷却の有無による比較 -. 第 44 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 松島, 2016 年 3 月.
- [66] 萩尾 勇樹, 三浦 英和, 白石 泰之, 井上 雄介, 佐々木 一益, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 平 恭紀, 山家 智之. 一点支持転がり軸受を用いた定常流型人工心臓軸受部の開発. 第 44 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 松島, 2016 年 3 月.
- [67] 池田 純平, 白石 泰之, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 平 恭紀, 鈴木 拓志, 井上 雄介, 本間 大, 山岸 正明, 山家 智之. Fontan 循環用呼吸時逆流抑制デバイス評価の試み. 第 44 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 松島, 2016 年 3 月.
- [68] 岡田 悠希, 塩地 祐貴, 河内 彰人, 田澤 嵩也, 白石 泰之, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 平 恭紀, 鈴木 拓志, 萩尾 勇樹, 武良 盛太郎, 三浦 英和, 井上 雄介, 佐々木 一益, 池田 純平, 榛沢 和彦, 山家 智之. 健常成山羊の大動脈解離標本モデルを用いた in vitro ステント評価. 第 44 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 松島, 2016 年 3 月.
- [69] 河内 彰人, 岡田 悠希, 田澤 嵩也, 塩地 祐貴, 白石 泰之, 山田 昭博, 坪子 侑佑, 平 恭紀, 鈴木 拓志, 萩尾 勇樹, 武良 盛太郎, 三浦 英和, 井上 雄介, 佐々木 一益, 池田 純平, 榛沢 和彦, 山家 智之. 健常成山羊の大動脈を用いた大動脈解離の動物実験モデル作成に関する実験的研究. 第 44 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 松島, 2016 年 3 月.
- [70] 塩地 祐貴, 岡田 悠希, 河内 彰人, 田澤 嵩也, 白石 泰之, 山田 昭博, 坪子 侑

佐, 平 恭紀, 鈴木 拓志, 萩尾 勇樹, 武良 盛太郎, 三浦 英和, 井上 雄介, 佐々木 一益, 池田 純平, 榛沢 和彦, 山家 智之. 健常成山羊の大動脈解離における各種ステント留置の評価. 第 44 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 松島, 2016 年 3 月.

- [71] 田澤 嵩也, 岡田 悠希, 河内 彰人, 塩地 祐貴, 白石 泰之, 山田 昭博, 坪子 佑 佐, 平 恭紀, 鈴木 拓志, 萩尾 勇樹, 武良 盛太郎, 三浦 英和, 井上 雄介, 佐々木 一益, 池田 純平, 榛沢 和彦, 山家 智之. 解離性大動脈瘤における MK ステント及び新型ステントの治療評価に関する in vitro study. 第 44 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 松島, 2016 年 3 月.

## ・ 受賞等

- [1] 第 48 回日本人工臓器学会大会 大会長賞 (共著). (2011 年 11 月) (学位論文第 2 章)
- [2] 東北大学加齢医学研究所 第 21 回加齢研研究員会主催集談会 優秀賞 (2012 年 6 月) (学位論文第 2 章, 第 3 章)
- [3] Tohoku University Institutional Research Project Meeting 2012. “Human Science and Technology”, Young Research Encouragement Award. (2013 年 3 月) (学位論文第 5 章)
- [4] East Asian Consortium on Biomedical Engineering 7th Student Workshop. Organizing Award. (2013 年 11 月)
- [5] 第 42 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会 若手研究者賞演題採択 (2014 年 3 月)
- [6] 第 43 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会 若手研究者賞演題採択 (2015 年 2 月)
- [7] 第 53 回日本人工臓器学会大会 萌芽ポスターセッション優秀賞 (2015 年 11 月) (学位論文第 4 章)

## ・競争的資金の獲得等

- [1] 平成 23 年度 東北大学加齢医学研究所研究助成金 採択
- [2] 平成 24 年度 東北大学加齢医学研究所研究助成金 採択
- [3] 平成 25 年度 東北大学加齢医学研究所研究助成金 採択
- [4] 平成 25 年度 東北大学国際高等研究教育機構 博士研究教育院生 採用
- [5] 平成 27 年度 東北大学加齢医学研究所研究助成金 採択
- [6] 平成 27 年度 日本学術振興会特別研究員（DC2） 採用

## ・特許

- [1] 山家 智之，三浦 英和，白石 泰之，山田 昭博，坪子 侑佑，志賀 卓弥，佐野 恭介．模擬心房を備える血液循環模擬装置，血液循環模擬装置を用いた人工臓器の試験方法，特開 2016-002438，平成 28 年 1 月 12 日（学位論文第 2 章）